

Fernando Ramos de Mattos

Estudo sobre a associação entre inflamação e desfechos clínicos nos primeiros dois anos após intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent em pacientes com doença arterial coronária estável

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano  
Junior

São Paulo  
2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mattos, Fernando Ramos de

Estudo sobre a associação entre inflamação e desfechos clínicos nos primeiros dois anos após intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent em pacientes com doença arterial coronária estável / Fernando Ramos de Mattos. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientador: Carlos Vicente Serrano Junior.

Descritores: 1.Aterosclerose 2.Doença da artéria coronária 3.Intervenção coronária percutânea 4.Linfócitos 5.Neutrófilos 6.Inflamação 7.Estenose coronária

USP/FM/DBD-146/23

Responsável: Erivalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

Para minha mãe, Gi, minha fonte de amor, carinho e dedicação

Para meu pai, Orlando (*in memoriam*), minha eterna inspiração

Para minha esposa, Karina, minha alma gêmea e amor profundo eterno

Para minha família, minha base e referencial

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes que participaram de toda a minha trajetória me proporcionando a honra de colaborar no cuidado e são a fonte inesgotável de minha motivação.

Ao meu orientador, Dr. Carlos Vicente Serrano Jr, que me inspirou desde os tempos de faculdade e me conduziu em todo o processo científico.

À Dra. Cibele Garzillo que tantas vezes foi uma mentora, aconselhando e inspirando a condução do trabalho.

Às Secretárias Simone e Monique, que incontáveis vezes apoiaram e foram essenciais para a concretização de todos os passos.

À toda equipe da unidade de aterosclerose do InCor de brilhantes profissionais que tanto contribuíram para esta tese.

Ao time do serviço de intervenção coronária do Hospital Israelita Albert Einstein, pela parceria essencial e contribuição imensurável.

Ao Dr. Simão Lottemberg e toda equipe do laboratório do Einstein pela disponibilidade e apoio na obtenção de dados fundamentais.

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Estrutura e apresentação: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## SUMÁRIO

Lista de Símbolos, Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	OBJETIVOS .....	5
3	REVISÃO DA LITERATURA .....	6
3.1	Proteína C-reativa e aterosclerose .....	6
3.2	Volume plaquetário médio .....	10
3.3	Relação plaqueta/linfócito .....	12
3.4	Relação neutrófilo/linfócito .....	14
3.5	Intervenção coronária percutânea e inflamação .....	18
3.6	Gravidade de lesão .....	19
3.7	Classificação de complexidade da lesão .....	20
4	MÉTODOS.....	22
4.1	O estudo.....	22
4.2	Critérios de inclusão e exclusão .....	23
4.3	Estratégia para avaliação dos objetivos .....	24
4.4	Análise estatística.....	25
5	RESULTADOS.....	26
5.1	Características da população .....	26
5.2	Novos marcadores hematológicos e eventos .....	27
5.3	Proteína C-reativa e eventos .....	29
5.4	Calcificação arterial coronária, risco de eventos e correlação com marcadores .....	29
5.1	Marcadores e complexidade de lesão .....	30
5.2	Inflamação e tipo de <i>stent</i> .....	31
5.3	Preditores de evento ou lesão complexa.....	33
6	DISCUSSÃO .....	35
7	CONCLUSÃO .....	40
8	ANEXOS .....	41
9	REFERÊNCIAS .....	55

### Listas de Símbolos

%	por cento
<	menor que
≤	menor ou igual a
=	igual a
≥	maior ou igual a
>	maior que
±	mais ou menos
cm	centímetro
mg	miligrama
ml	mililitro
μL	microlitro
fL	fentolitro
mg/L	miligrama por litro

### Listas de Abreviaturas

et al.	e outros
--------	----------

### Listas de Siglas

DAC	Doença arterial coronária
ICP	Intervenção coronária percutânea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade – <i>Low density lipoprotein</i>
PCR	Proteína C-reativa
SCA	Síndrome coronária aguda
VPM	Volume plaquetário médio
RPL	Relação plaqueta/linfócito
RNL	Relação neutrófilo/linfócito
CAC	Calcificação arterial coronária
IAM	Infarto agudo do miocárdio

MPO	Mieloperoxidase
NETs	Armadilhas extracelulares de neutrófilos - <i>Neutrophil extracellular traps</i>
OxLDL	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
s-ICAM	Molécula de adesão intercelular solúvel
IL-10	Interleucina-10
TGF- $\beta$	Fator transformador de crescimento $\beta$ - <i>Transforming growth factor</i>
IVUS	Ultrassom intravascular
CKMB	Creatinoquinase-MB
ICP	Intervenção coronária percutânea
DP	Desvio padrão
IMC	Índice de massa corpórea
BVS	<i>Bioresorbable vascular scaffold</i> – Stent bioabsorvível
OR	<i>Odds ratio</i> – razão de chances
IC	Intervalo de confiança
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
InCor - HCFMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
USP	Universidade de São Paulo
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein

### Lista de Tabelas

Tabela 1: Classificação angiográfica da lesão alvo.

Tabela 2: Características da população avaliada.

Tabela 3: Relação entre novos marcadores inflamatórios e eventos

Tabela 4: Relação entre PCR e eventos

Tabela 5: Relação entre CAC e eventos

Tabela 6: Correlações de escore de CAC e marcadores inflamatórios

Tabela 7: Relação entre marcadores inflamatórios e complexidade de lesão

Tabela 8: Relação entre os marcadores e tipos de *stent*.

Tabela 9: Comparação entre grupos de materiais

Tabela 10: Variáveis e risco de evento

Tabela 11: Variáveis e risco de lesão complexa

## RESUMO

Mattos FR. Estudo sobre a associação entre inflamação e desfechos clínicos nos primeiros dois anos após intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent em pacientes com doença arterial coronária estável [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**INTRODUÇÃO:** A aterosclerose, principal substrato para a doença arterial coronária (DAC), possui íntima relação com o processo inflamatório, e este processo tem recebido foco na literatura desde sua correlação com a doença coronária. Tanto as células inflamatórias, quanto as proteínas inflamatórias e as variáveis da resposta em si têm papel importante na patogênese da aterosclerose em seus vários estágios de evolução, bem como na formação da placa, na sua ruptura ou nas complicações pós-intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de *stent*. Por outro lado, o procedimento de implante de *stent* coronário também pode induzir o aparecimento de uma resposta inflamatória vascular na qual a reestenose é uma das manifestações finais. Para compreender melhor estes riscos muitos marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR), foram estudados com o objetivo de avaliar sua relação com o risco cardiovascular, mas novos marcadores têm se mostrado de grande interesse, podendo citar entre eles a relação neutrófilo/linfócito (RNL), relação plaqueta/linfócito (RPL) e volume plaquetário médio (VPM). Este estudo se propôs a avaliar a relação destes marcadores e o risco de eventos cardiovasculares nos primeiros dois anos após ICP eletiva com implante de *stent*.

**MÉTODOS:** Para nosso protocolo utilizamos banco de dados de pacientes que possuíam a indicação de intervenção coronária percutânea (ICP) eletiva em um centro de cardiologia intervencionista. Os pacientes foram submetidos de forma rotineira à coleta de hemograma e marcadores inflamatórios pré e pós procedimento e foram seguidos por avaliação telefônica para ocorrência de eventos cardiovasculares ou complicações (óbito cardíaco, infarto, necessidade de nova revascularização, trombose de stent). Desta base de dados obtivemos as relações de interesse e marcadores inflamatórios, além da taxa de eventos nos dois primeiros anos.

**RESULTADOS:** Foram identificados 1840 pacientes submetidos a procedimento eletivo com dados completos de seguimento em 2 anos, dentre os quais foram avaliados aqueles que possuíam dados dos marcadores de interesse. O VPM, PCR, e a RPL não mostraram diferença estatística quanto à incidência de eventos seja em suas dosagens pré com pós procedimento. Sobre a RNL sua dosagem pós procedimento não exibiu relação com eventos, mas a relação pré procedimento foi maior de modo significativo nos indivíduos que apresentaram eventos em comparação aos livres destes (eventos: 2,47, sem eventos: 2,33  $p=0,035$ ).

**CONCLUSÃO:** Em pacientes portadores de DAC estável submetidos à

ICP eletiva, níveis pré procedimento menores de linfócitos e maiores de RNL se relacionaram à ocorrência de eventos cardiovasculares em 2 anos.

Palavras-chave: Aterosclerose. Doença da artéria coronária. Intervenção coronária percutânea. Linfócitos. Neutrófilos. Inflamação. Estenose coronária.

## ABSTRACT

Mattos FR. Study on the association between inflammation and clinical outcomes in the first two years after elective percutaneous coronary intervention with stenting in patients with stable coronary artery disease [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

**INTRODUCTION:** Atherosclerosis, the main substrate for coronary artery disease (CAD), is closely related to the inflammatory process, and this process has received focus in the literature since its correlation with coronary disease. Both inflammatory cells, inflammatory proteins, and individual response variables themselves play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis in its various stages of evolution, as well as in the formation of plaque, its rupture or in complications after percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation. On the other hand, the coronary stent implantation procedure can also induce the appearance of a vascular inflammatory response in which restenosis is one of the final manifestations. In order to better understand these risks, many inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), have been studied in order to assess their relationship with cardiovascular risk, but there are new markers of great interest, including the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV). This study aimed to assess the relationship of these markers and the risk of cardiovascular events in the first two years after elective PCI with stenting.

**METHODS:** For our protocol, we used the database of patients who had the indication of elective percutaneous coronary intervention (PCI) in an interventional cardiology center. The patients underwent routine blood collection for analysis of white blood cells, platelets, and inflammatory markers before and after the procedure and were followed up by telephone evaluation for the occurrence of cardiovascular events or complications (cardiac death, myocardial infarction, need for further revascularization, stent thrombosis). From this database we obtained the relationships of interest and inflammatory markers, in addition to the rate of events in the first two years.

**RESULTS:** 1840 patients who underwent an elective procedure with complete 2-year follow-up data were identified, among which those who had data on the markers of interest were evaluated. MPV, CRP and PLR showed no statistical difference regarding the incidence of events, either in their pre- or post-procedure dosages. Regarding the NLR, its post-procedure dosage was not related to events, but the pre-procedure ratio was significantly higher in individuals who presented events in comparison to the event-free ones (with events: 2.47, without events: 2.33  $p = 0.035$ ).

**CONCLUSION:** In patients with stable CAD undergoing elective PCI, lower pre-procedure levels of lymphocytes and higher levels of NLR were related to the occurrence of cardiovascular events in 2 years.

Keywords: Atherosclerosis. Coronary artery disease. Percutaneous coronary intervention. Lymphocytes. Neutrophils. Inflammation. Coronary stenosis.

## 1 INTRODUÇÃO

A aterosclerose, principal substrato para a doença arterial coronária (DAC), possui íntima relação com o processo inflamatório, e este processo tem recebido foco na literatura desde sua correlação com a doença coronária(1). Tanto as células inflamatórias, quanto as proteínas inflamatórias e as variáveis da resposta em si têm papel importante na patogênese da aterosclerose em seus vários estágios de evolução, bem como na formação da placa, na sua ruptura ou na reestenose pós intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de *stent* (2–4), uma das principais estratégias de tratamento às formas significativas da doença aterosclerótica, cujas complicações são indesejadas sobretudo se precipitadas por persistência de fatores relacionados à aterosclerose. Para o desenvolvimento da aterosclerose, o endotélio é uma peça fundamental, e este encontra-se submetido a diversos fatores que podem determinar o curso da doença, entre estes: as forças de cisalhamento(5), o estresse oxidativo(6) e as lipoproteínas modificadas como o LDL oxidado(7). Tais elementos atuam como forças estressoras ao endotélio culminando com seu processo inflamatório. Dessa forma a aferição de elementos relacionados à evolução da aterosclerose podem nos trazer correlações importantes com o estado da doença e com o risco do paciente.

Um dos marcadores de grande importância nesse contexto é a dosagem da proteína C-reativa (PCR). Sua fácil obtenção e associação a diversos processos inflamatórios fez esse marcador ser dos mais estudados nesse cenário, trazendo correlações importantes com atividade de doenças inflamatórias(8), incluindo a DAC em todas as suas fases desde a formação, vulnerabilidade de placa e reestenoses de *stent*(9). Diversos estudos passaram a avaliar o papel desse marcador no

prognóstico da DAC evidenciando que por um lado, na prevenção primária os níveis de PCR elevados relacionam-se a maior incidência de eventos cardiovasculares(10,11), e por outro lado, no contexto da síndrome coronária aguda (SCA), níveis elevados de PCR relacionam-se com maior mortalidade associada ao evento agudo(12–14) além de eventos cardiovasculares a longo prazo(15). Já no cenário da realização da ICP com *stent*, níveis pré-procedimento da PCR mais elevados relacionaram-se com maior incidência de lesão miocárdica periprocedimento aferida pela avaliação de marcadores de necrose miocárdica(16), mas deixando uma lacuna de conhecimento sobre eventual prognóstico em eventos.

Entretanto outros marcadores relacionados ao processo fisiopatológico da aterosclerose e suas complicações também são dignos de atenção frente à sua facilidade de obtenção na prática clínica. Um destes é o volume plaquetário médio (VPM), obtido de maneira prática no cotidiano clínico através do hemograma completo. Tal marcador mostra-se interessante ao relacionar as plaquetas, que possuem relevante papel na aterotrombose, causa base mais significativa das SCA(17), com sua atividade metabólica. Tal racional possui como base o fato de que plaquetas maiores possuem maior atividade metabólica e enzimática (18), e dessa forma apresentam potencial protrombótico significativo (19), mostrando-se como um preditor de risco cardiovascular(20). Por esse papel na aterotrombose torna-se de interesse científico sua eventual relação com eventos trombóticos pós implante de *stent*.

Ainda com a simplicidade de obtenção de um hemograma em foco, duas séries celulares mostram-se dignas de nota além das plaquetas: os linfócitos e os neutrófilos. Estes grupos de células representam perfis opostos de resposta inflamatória endotelial. Por um lado temos os linfócitos representando uma resposta

imune mais adequada, cuja baixa contagem sugeriu evidência de pior desfecho cardiovascular(21) em alguns grupos de pacientes. Por outro lado, temos os neutrófilos, representando um perfil mais destrutivo da resposta inflamatória. Com a finalidade de integrar essas vias relacionadas ao processo aterotrombótico coronário duas relações tornaram-se objeto de interesse: a relação plaqueta/linfócito (RPL), e a relação neutrófilo/linfócito (RNL). Primeiramente temos a RPL: este marcador traz como benefício a integração de duas vias relacionadas ao risco em um único valor, sintetizando simultaneamente as vias de agregação plaquetária e inflamação(22). Além desse marcador apresentado temos a RNL, podendo agregar em um único parâmetro o equilíbrio entre estas duas formas opostas de reação inflamatória. A RNL tem demonstrado sua correlação com rigidez arterial e escore de cálcio coronário elevado(23), e por tratar-se de marcador pouco influenciado por diversas condições fisiológicas como a desidratação e o exercício físico, além de apresentar a integração de duas vias imunológicas opostas, este passa a tornar-se de grande interesse frente à sua facilidade de obtenção e baixo custo.

Frente aos dados expostos, e às evidências de que o implante de *stent* coronário pode estar envolvido com uma atividade inflamatória vascular sustentada(24), que por sua vez pode acarretar na reestenose do vaso envolvido, podemos inferir que é possível que os mecanismos inflamatórios citados anteriormente possam ter algum papel na gênese de lesões vasculares relacionadas ao *stent*, bem como em eventos cardiovasculares periprocedimento, no entanto ainda existem controvérsias e poucas evidências seja quanto ao risco de eventos periprocedimento, como quanto ao risco tardio.

Outro fator que deve ser pensado nesse contexto é a gravidade da lesão coronária, uma vez que algumas evidências atuais associam a gravidade da doença

coronária pré-procedimento com uma tendência maior de lesão miocárdica pós procedimento seja quando avaliadas quanto a seu volume por ultrassom intravascular(25), bem como por aquelas que também apresentavam maior área necrótica(26), ou maior presença de cálcio(27). A mesma evidência foi encontrada em pacientes submetidos a avaliação tomográfica de calcificação arterial coronária (CAC)(28). Entretanto existem poucos dados buscando correlacionar estes achados com o estado inflamatório através dos marcadores acima apresentados.

Por fim, um ponto essencial a ser abordado é a avaliação da complexidade anatômica da artéria a ser abordada na ICP para eventual raciocínio sobre sua relação com inflamação ou eventos. A DAC, apesar de sua fisiopatologia comum, pode apresentar uma ampla gama de extensão, complexidade e gravidade de lesões o que pode levar a diferenças em cada cenário clínico quanto a eventos seja em curto ou longo prazo após a ICP. Dessa forma alguns estudos objetivaram identificar fatores associados à complexidade das lesões e tentar relacioná-los com sucesso do procedimento e risco de eventos indesejáveis(29–32). Após uma ação conjunta entre o *American College of Cardiology* e a *American Heart Association*, passou-se a sistematizar a classificação das estenoses consideradas para ICP(33). Esta classificação foi validada e adaptada posteriormente por Ellis et al.(34), demonstrando correlação seja com chance de sucesso do procedimento, bem como risco de desfecho combinado de complicações (morte, revascularização cirúrgica de emergência, infarto do miocárdio secundário à artéria abordada). Sendo assim, podemos concluir que a análise de uma eventual correlação entre a categoria da lesão arterial e o possível risco de lesão miocárdica pós procedimento pode nos trazer dados importantes para o seguimento de eventos nestes pacientes.

Com essas evidências em perspectiva, em nosso estudo propomos a análise da interação entre: (A) a doença arterial coronária (DAC) estável e sua severidade, (B) o estado inflamatório vigente no período periprocedimento de intervenção coronária percutânea eletiva com implante de *stent* (ICP), (C) e a presença de desfechos clínicos (óbito cardíaco e não cardíaco, reinfarto, necessidade de nova revascularização, trombose de *stent*) nos primeiros dois anos após a ICP. Para tal, pretendemos determinar o valor preditor da inflamação periprocedimento (aferida pela PCR e por aqueles que didaticamente convencionaremos neste trabalho como “novos marcadores hematológicos”, que serão: VPM, RNL, RPL), sobre os eventos clínicos (óbito cardíaco, infarto, necessidade de nova revascularização, trombose de *stent*) nos dois primeiros anos pós procedimento em pacientes com DAC estável submetidos a ICP, além de avaliar sua relação com severidade de lesão aterosclerótica coronária.

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo primário desta tese é:

1. Determinar a relação entre os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL) e a incidência de eventos clínicos nos dois primeiros anos pós procedimento.

Os objetivos secundários desta tese são:

1. Determinar a relação entre a PCR, e a ocorrência de eventos cardiovasculares em 2 anos.
2. Determinar a associação entre a CAC e o risco de eventos clínicos nos dois primeiros anos pós procedimento.

3. Determinar a relação entre os marcadores inflamatórios [PCR e os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL)], e o escore de CAC.
4. Determinar a relação entre os marcadores inflamatórios [PCR e os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL)], e a classificação da complexidade da lesão coronária observada.
5. Determinar a relação entre a variação pré x pós procedimento dos marcadores inflamatórios [PCR e os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL)], e o tipo de *stent* utilizado.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 Proteína C-reativa e aterosclerose**

O processo inflamatório possui estreita relação com a aterosclerose, o que é reforçado por marcadores como a PCR que se associam às duas vias.

Ishikawa et al.(9) em 2003, avaliaram a relação da presença de PCR em lesões coronárias com instabilidade de placa e desfechos pós aterectomia coronária. Para tal avaliaram 27 pacientes consecutivos submetidos a remoção de placa através de aterectomia percutânea durante cateterismo cardíaco em três centros no Japão. Doze das 27 amostras foram obtidas de pacientes com angina estável, e as demais 15 amostras de pacientes com angina instável. O material obtido das placas foi submetido a coloração para PCR através de técnica imuno-histoquímica e calculada a razão de células PCR-positivas sobre o total de células na amostra. Vinte e dois dos 27 pacientes foram acompanhados com nova cineangiocoronariografia em 3 e 6 meses de seguimento para identificação de casos de reestenose. Os autores observaram que a taxa de células positivas para PCR era significativamente maior nos pacientes com angina instável comparando-se aos portadores de angina

estável, além de também ser maior nas amostras de pacientes que posteriormente evoluíram com reestenose, permitindo aos autores associar esse marcador de processo inflamatório ao mecanismo aterosclerótico e eventualmente a prognóstico.

Em um sub estudo do TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 11A(35), Morrow et al.(12) em 1998 avaliaram o papel da PCR e da troponina T na predição de mortalidade em 14 dias após SCA sem supradesnivelamento do segmento ST. O TIMI 11A foi um protocolo envolvendo 45 centros para avaliação de enoxaparina em SCA sem supradesnivelamento do segmento ST, no qual era realizada a coleta de amostra de sangue periférico no momento da inclusão para dosagem dos níveis de PCR e troponina T. Para determinar o nível de corte considerado como PCR elevado foi definido o percentil 99. Dos 630 pacientes do TIMI 11A, 437 apresentavam os dois marcadores de interesse coletados em até 6 horas do início dos sintomas. Ao analisar os resultados, os autores observaram que os níveis séricos de PCR se demonstraram significativamente mais elevados nos pacientes que evoluíram a óbito nos primeiros 14 dias quando comparados aos que sobreviveram (7,21 mg/dl versus 1,29 mg/dl respectivamente). Os níveis de PCR acima do percentil 99, quando comparados ao pico precoce de troponina T mostraram maior sensibilidade (86% versus 29%), apesar de especificidade modesta (76% versus 91%) ao serem considerados como marcadores de mortalidade em 14 dias. Desta forma os autores concluem que este marcador agrega informações de estratificação prognóstica importante no cenário estudado.

De modo similar, analisando os dados do FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) trial(36), um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado sobre dalteparina em SCA, Lindahl et al(13) em 2000 propuseram avaliar a relação entre PCR em doença coronária instável e mortalidade. Na ocasião

da admissão os pacientes eram submetidos a coleta de sangue periférico na qual a análise de PCR era realizada. Além disso, níveis de troponina T eram determinados nessa amostra e subsequentemente após 12 e 24 horas. Os pacientes foram seguidos seja durante a internação, como por visitas ambulatoriais posteriormente. Foram analisados dados de 917 pacientes com um tempo médio de seguimento de 37 meses. Os autores identificaram que a mediana dos valores basais de PCR era significativamente maior nos pacientes que apresentaram morte por causa cardíaca ao longo do seguimento, quando comparados aos sobreviventes (13 versus 5 mg/L). Além disso os pacientes que apresentavam os maiores valores de PCR à admissão apresentaram probabilidade significativamente mais alta de mortalidade de causas cardíacas durante todo o seguimento. Os autores concluem que seus achados dão suporte ao conceito de que condições inflamatórias ativas são causa de instabilidade de placa e o uso dos marcadores como a PCR melhoram a estratificação de risco no cenário estudado.

Dados similares foram identificados ao realizar análise derivada dos pacientes do GUSTO-IV trial (Global Use of Strategies To Open occluded arteries trial IV)(37), um estudo em 458 centros de 24 países sobre o uso de abciximab em SCA. Em seu trabalho, James et al.(14) analisaram os resultados das coletas laboratoriais da admissão dos pacientes deste estudo. Dados de 7108 pacientes estavam disponíveis e foi encontrado que o desfecho primário combinado (morte ou reinfarto) encontrava-se significativamente mais elevado em quartis progressivamente maiores de PCR seja em 40 horas como em 30 dias de modo independente, corroborando o achado de outros autores da PCR como marcador prognóstico na doença coronária aguda.

Dentro do estudo ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris), Haverkate et al(15) avaliaram também os pacientes com angina estável. Neste trabalho os pacientes elegíveis foram aqueles submetidos a cineangiocoronariografia por doença coronária suspeita seja angina instável, estável ou dor atípica. Todos foram submetidos a coleta de sangue periférico na ocasião da inclusão para dosagem ultrassensível da PCR, e seguidos por 2 anos. Um total de 2121 pacientes foram avaliados neste protocolo. Como resultados, os autores observaram que concentrações mais elevadas de PCR se associaram ao risco de evento coronário agudo ao longo do seguimento, de modo similar nos pacientes seja com doença estável ou instável.

Por outro lado o próprio procedimento de ICP com implante de *stent* poderia ter impacto na atividade inflamatória, e Almagor et al(38) se propuseram a avaliar este aspecto. Em seu estudo três grupos de pacientes foram avaliados: (A) Angina estável submetidos a ICP com implante de *stent*, (B) SCA sem supradesnivelamento do segmento ST submetidos a ICP com implante de *stent*, (C) DAC com cineangiocoronariografia diagnóstica sem realização de procedimento. 40 pacientes foram avaliados no trabalho e tiveram amostras de sangue periférico coletadas ao término do procedimento, e após 6, 20 e 48 horas. Os autores observaram que nos pacientes do grupo A, foi induzida uma elevação significativa nos níveis de PCR após o implante de *stent*, que começa a ser evidenciada após 6 horas e se sustenta nas 48 horas de modo uniforme nos pacientes desse grupo. Nos pacientes do grupo B, que já apresentavam valores basais de PCR mais elevados, notou-se também uma elevação posterior deste marcador, porém de modo mais heterogêneo e não tão marcado como no antecessor. Por fim, o grupo C apresentava níveis mais elevados basais de PCR por se tratar de uma população heterogênea incluindo

pacientes estáveis e instáveis. De toda forma, estes não apresentaram variação de PCR nas horas subsequentes. Sendo assim os autores consideram que o procedimento de implante de *stent*, acarreta elevação da atividade inflamatória por si só.

Acrescentando a esse racional, Goldberg et al.(16) se propuseram a avaliar a relação entre os níveis de PCR pré procedimento de ICP eletiva com implante de *stent*, e necrose miocárdica. Nesse trabalho foram estudados 208 pacientes encaminhados para cineangiocoronariografia e ICP com implante de *stent*. Foram coletadas amostras basais de Troponina T e PCR, além de nova coleta de troponina T em 24 horas para determinação de lesão miocárdica. Foi observado seja na análise univariada como multivariada, que os níveis basais de PCR no tercil mais elevado se associavam a elevação de troponina pós procedimento ao serem comparados com os pacientes no menor tercil basal. Os autores concluem que os níveis basais elevados de PCR ao relacionarem-se com maior risco de elevação de troponina pós-procedimento trazem evidências importantes sobre o papel de processos inflamatórios sistêmicos na patogênese da lesão miocárdica pós procedimento.

### 3.2 Volume plaquetário médio

Devido ao papel das plaquetas no processo aterotrombótico, o VPM apresenta-se como um interessante marcador no contexto da SCA e eventos cardiovasculares.

Em 2010 Chu et al.(20) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de estudar a relação entre VPM e doença cardiovascular: seja ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM), mortalidade após IAM ou reestenose após ICP. Para tal foram pesquisados estudos no MEDLINE associando VPM e doença

cardiovascular, publicados entre janeiro de 1950 e setembro de 2008 sem restrição de idioma. Foram identificados todos os estudos que forneciam dados de: VPM em IAM, VPM em pacientes submetidos a ICP ou estudos de coorte onde o VPM foi avaliado no contexto da ocorrência de IAM e os pacientes foram seguidos longitudinalmente. Dos 161 trabalhos potenciais, 25 foram descartados por não serem estudos clínicos, 75 por avaliarem desfechos ou cenários não relacionados, 30 por avaliar parâmetros distintos de reestenose pós ICP ou não avaliar IAM, e 7 por questões de metodologia, restando 24 estudos a serem analisados. O primeiro ponto a ser analisado foi o VPM e sua associação com IAM. 16 estudos transversais envolvendo 2809 pacientes foram incluídos nesta análise avaliando a coleta do VPM na ocasião diagnóstica comparando pacientes com IAM versus não IAM (Angina instável, estável ou sem doença coronária), e o resultado obtido foi que o VPM mostrou-se significativamente maior entre os pacientes com IAM quando comparados aos estáveis ou sem doença, e similar quando comparados aos portadores de angina instável evidenciando sua relação nos cenários de SCA (IAM + angina instável). O segundo ponto estudado foi a relação entre VPM e mortalidade pós IAM. Nessa análise foram avaliados resultados de três coortes com o total de 3184 pacientes, evidenciando que pacientes com VPM elevado na ocasião do IAM apresentavam mortalidade significativamente maior apesar de tempos de desfecho diferentes entre estes estudos (Intra-hospitalar, 6 meses e 2 anos). O último ponto avaliado foi a relação entre VPM e reestenose após ICP. Foram estudados os resultados de 5 coortes com o total de 430 pacientes. Apesar de 3 destas coortes não descreverem a utilização de *stent*, observou-se que entre os pacientes que desenvolveram reestenose o VPM era significativamente mais elevado quando comparado aos pacientes que não apresentaram essa lesão. Sendo assim os

autores trazem importantes evidências da possibilidade da relação do VPM com eventos cardiovasculares ligados ao processo aterosclerótico, apesar de estudos ainda de metodologia heterogênea nessa área.

### 3.3 Relação plaqueta/linfócito

Na sequência do racional apresentado anteriormente, séries celulares relacionadas ao processo aterotrombótico podem trazer importantes informações clínicas.

Com o intuito de avaliar a contagem de linfócitos como marcador inflamatório em doenças cardiovasculares, Acanfora et al.(21) em 2001 avaliaram 1274 pacientes, acima de 65 anos, hospitalizados consecutivamente por doenças cardiovasculares em 26 centros na Itália, destes apenas os 423 que apresentavam insuficiência cardíaca foram incluídos. Amostra de sangue periférico foi coletada na primeira semana de internação para análise da contagem de linfócitos, e os pacientes foram submetidos a seguimento telefônico em 6, 12, 24 e 36 meses após a alta para pesquisa de desfecho de mortalidade por todas as causas como objetivo primário. Os autores evidenciaram que pacientes com contagem relativa de linfócitos  $\leq 20\%$  apresentavam maior prevalência de classes mais avançadas de sintomas da insuficiência cardíaca, além de apresentar menor sobrevida cumulativa de modo significativo, trazendo dessa forma uma evidência precoce do papel imunológico deste grupo de células nas doenças cardiovasculares.

Com racional semelhante ao apresentado, a própria contagem de plaquetas poderia trazer informações nesse campo, e com esse objetivo Iijima et al.(39) analisaram dados 5256 pacientes oriundos de 4 ensaios randomizados que avaliaram o uso de abciximab em DAC submetida a ICP (ISAR-REACT, ISAR-

SMART 2, ISAR-SWEET, ISAR-REACT2)(40–43). Todos os pacientes foram submetidos a coleta de sangue periférico basal antes de qualquer procedimento e foram seguidos em 30 dias para desfecho primário combinado de morte por todas as causas, IAM, e revascularização de urgência do vaso envolvido, além de desfecho secundário de mortalidade apenas. Como resultado, os autores identificaram que os tercils de contagem de plaquetas não se relacionavam com o desfecho primário combinado, mas quanto à mortalidade em 30 dias os pacientes do terceiro tercil apresentavam uma maior incidência de modo significativo, os levando a concluir que este pode ser um importante preditor.

Na sequência desse racional, um novo marcador inflamatório que une esses dois parâmetros passou a atrair interesse científico: A Relação Plaqueta/Linfócito (RPL). Em 2015 Akdag et al.(44) avaliaram de modo retrospectivo 86 pacientes diagnosticados com estenose aórtica calcificada e estes foram classificados em dois grupos: leve a moderada, versus severa, de acordo com o gradiente médio de pressão trans aórtico pela ecocardiografia. Além disso foi formado um grupo controle com população de 42 voluntários saudáveis ajustada para gênero e idade. Como resultado os autores observaram que os valores da RPL eram mais elevados no grupo de doença severa quando comparados ao grupo de doença leve a moderada, mas também eram mais elevados neste último grupo quando comparado aos controles sadios, os levando a concluir que a RPL pode ser um método simples para predição de severidade dessa doença calcificante.

Em 2017 Li et al.(45) realizaram uma metanálise com o objetivo de avaliar a relação desse marcador com desfechos nas SCA's. Foram avaliados trabalhos publicados até maio de 2016 no PUBMED, EMBASE e *Web of Science*, incluindo estudos com pacientes apresentando SCA, que possuíssem coleta basal de sangue

periférico para realização da RPL, e que os desfechos avaliados fossem: morte, reinfarto, angina pós-infarto, isquemia recorrente ou necessidade de revascularização. Os autores utilizaram a escala de Newcastle-Ottawa para acessar a qualidade metodológica quanto a seleção, comparabilidade e desfecho, sendo 9 a classificação mais alta. Foram considerados estudos de boa qualidade aqueles com nota igual ou superior a 7. Nesta metanálise, dez estudos envolvendo 8932 pacientes foram avaliados, e como resultado os autores observaram que pacientes com RPL maiores em sua apresentação ao hospital apresentavam maior incidência do desfecho combinado seja intra-hospitalar como no seguimento de longo termo (que nos estudos variou entre 1 a 6 anos). Sendo assim, os autores concluem que a RPL é um marcador promissor para avaliação de risco em SCA, o que estimula a investigação similar na DAC estável.

### 3.4 Relação neutrófilo/linfócito

Com a complexidade do processo inflamatório em foco, os leucócitos motivam estudos para compreender melhor seu envolvimento na aterosclerose. Em 1974, Friedman et al.(46) analisaram o resultado do histórico de exames de rotina de 464 pacientes admitidos por um primeiro episódio de IAM, comparados com controles populacionais de programas de check-up pareados com características epidemiológicas e de fatores de risco dos casos. O tempo médio da coleta prévia do último hemograma ao IAM foi de 16,8 meses e os autores evidenciaram que a contagem de leucócitos nos casos era significativamente mais elevada que a dos controles. Sendo assim, aprofundar o entendimento sobre o envolvimento das diversas linhagens celulares de leucócitos neste processo passa a ser muito importante.

Uma linhagem de grande importância é a dos neutrófilos por sua característica pró inflamatória, portanto com potencial aterogênico. Esta linhagem representa um parcela significativa da população total de leucócitos em circulação, sendo geralmente os primeiros elementos recrutados em sítios de resposta inflamatória ou lesão(47). Dessa forma essa linhagem de células apresenta uma variedade de mecanismos para resposta inicial a patógenos, como a produção de inúmeros grânulos incluindo proteases, mieloperoxidase (MPO) envolvidos na fagocitose e a secreção de elementos no espaço extracelular que possuem papel importante em uma forma específica de morte celular programada, denominada NETose - com a formação de redes extracelulares de DNA descondensado coberto de histonas e grânulos, denominadas: armadilhas extracelulares de neutrófilos (neutrophil extracellular traps – NETs), cujo objetivo é capturar e neutralizar patógenos mas podem capturar lipídeos e outros debris, contribuindo dessa forma com a formação da placa(48).

Além disso os neutrófilos também se envolvem com o eixo aterosclerose-inflamação por outros mecanismos, visto que os estados hiperlipêmicos aumentam a concentração circulante local de neutrófilos através do estímulo que as lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (OxLDL) fazem a sua transmigração e degranulação de espécies reativas de oxigênio, levando a proliferação da inflamação, dano endotelial e instabilidade da placa(49,50).

Por outro lado, temos os linfócitos com um perfil heterogêneo de atuação na resposta imune. A população de linfócitos T pode ter um papel pró-inflamatório seja através do reconhecimento direto de antígenos pelas células CD8+ "*Natural killer*", ou pelo reconhecimento de fragmentos expostos por células apresentadoras de antígenos que ocasionam o estímulo da atividade inflamatória pela expressão de

mediadores como o interferon- $\gamma$ (51), que potencializa a apresentação desses antígenos e amplia a síntese de citocinas inflamatórias. Evidentemente, no processo aterosclerótico esses antígenos apresentados frequentemente envolvem partículas de OxLDL.

Mas não são todas as populações de linfócitos T que atuam de forma pró-inflamatória. O grupo de linfócitos T reguladores desempenha um papel importante modulando o processo anteriormente citado ao secretar citocinas inibitórias como a Interleucina-10 (IL-10) e o Fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que podem dessa forma desempenhar papel ateroprotetor(49). Em 1999, Mallat et al.(52) avaliaram o papel protetor da IL-10 em camundongos “IL-10 deficientes” alimentados com dieta aterogênica em ambiente livre de patógenos. Os autores identificaram neste grupo um acúmulo lipídico 3 vezes superior à população selvagem de camundongos e lesões ateroscleróticas com aumento de infiltrado de linfócitos T, expressão de interferon- $\gamma$  e redução de conteúdo de colágeno.

Ainda avaliando os linfócitos, temos os linfócitos B, envolvidos na produção de anticorpos, que também demonstraram mediar a relação inflamatória na aterosclerose. Kyaw et al.(53) estudaram camundongos “Apolipoproteína E deficientes” submetidos a esplenectomia. Observou-se redução peritoneal de linfócitos B1a, aumento de lesões ateroscleróticas, aumento do núcleo necrótico dessas lesões, e redução dos níveis de IgM anti OxLDL. Posteriormente, esses camundongos foram submetidos à infusão de linfócitos B1a, observando-se então o reestabelecimento dos níveis de IgM anti OxLDL com redução de lesões ateroscleróticas e do núcleo necrótico, sugerindo um papel ateroprotetor deste grupo de células.

Com o objetivo de identificar melhor a relação das linhagens de células brancas com a DAC, Horne et al.(54) em 2005 avaliaram 3227 pacientes consecutivos submetidos a cineangiocoronariografia em um centro nos Estados Unidos que possuíam coleta de sangue periférico realizada antes do procedimento e não apresentavam IAM. Os pacientes foram seguidos para desfecho de morte ou IAM até o final do estudo em dezembro de 2001. Na amostra de sangue analisou-se a contagem total de leucócitos, bem como as contagens de neutrófilos, linfócitos, monócitos e a RNL. Os autores observaram maior incidência de eventos entre os pacientes com maior contagem de neutrófilos, assim como naqueles com menor contagem de linfócitos. A predição de risco mostrou-se potencializada com a análise do quarto quartil versus primeiro quartil da RNL. Os autores concluem que RNL elevada pode se associar com maior severidade de DAC.

Em 2011, Park et al.(55) em seu estudo se propuseram a avaliar a interação dessa relação com marcadores de doença aterosclerótica. Para tal, avaliaram retrospectivamente o registro de 849 pacientes consecutivos participantes de um programa de promoção de saúde em um centro na Coréia. Foram excluídos aqueles com dados faltantes, idade acima de 80 anos, leucocitose acima de 10.000 células/ $\mu$ l, índice tornozelo braquial menor que 0,9, história de angina, IAM ou doença cerebrovascular. Após essa fase, restaram 804 pacientes para análise. Os pacientes foram submetidos a coleta de sangue periférico para obtenção dos parâmetros necessários para a RNL, além da avaliação de rigidez vascular pela aferição da velocidade de onda de pulso braquial versus tibial e quantificação tomográfica de escore de CAC. Em seus resultados os autores puderam observar que pacientes com os maiores quartis de RNL apresentavam maior rigidez arterial e

maiores scores de CAC, levando-os a concluir que detecção de maiores níveis de RNL podem ser indicadores de risco cardiovascular de grande utilidade clínica.

### 3.5 Intervenção coronária percutânea e inflamação

Frente às evidências apresentadas anteriormente quanto à associação de inflamação e risco cardiovascular, Paiva et al.(24) propuseram avaliar se a ICP com implante de *stent*, poderia eventualmente induzir alguma atividade inflamatória e se esta poderia ser diferente entre grupos de pacientes. Foram estudados 107 pacientes portadores de angina estável e indicados para ICP com implante de *stent*. Estes pacientes dividiam-se entre 51 diabéticos e 56 não diabéticos. Todos os pacientes foram submetidos a coleta de sangue periférico antes do procedimento, bem como após 24, 48 horas e 4 semanas após o procedimento. Como marcadores inflamatórios de interesse, os autores analisaram as concentrações de PCR, P-selectina e da molécula de adesão intercelular solúvel (s-ICAM)-1. Foi observado que ambos os grupos apresentam pico de elevação dos marcadores inflamatórios após 48 horas do procedimento. Além disso observaram que os pacientes diabéticos já apresentavam valores basais de marcadores inflamatórios mais elevados quando comparados aos não diabéticos, e após o procedimento sua resposta mostrou-se exacerbada também em relação ao outro grupo. Os autores concluem que a demonstração de resposta inflamatória associada ao procedimento pode ser diferente entre subgrupos de pacientes e este tema pode trazer implicações em eventos futuros.

### 3.6 Gravidade de lesão

Alguns autores estudaram a relação da gravidade e complexidade das lesões a serem abordadas com complicações e eventos. Uetani et al.(25) em 2008 estudaram 139 pacientes consecutivos submetidos a ICP eletiva com implante de *stent* após avaliação com cateter de ultrassom intravascular (IVUS). Foi avaliada a composição da placa pelo IVUS (porcentagem de área fibrosa, calcificada e lipídica), além de troponina T e Creatinoquinase-MB (CKMB) para definição de lesão miocárdica periprocedimento. Após análise multivariada, os autores identificaram que seja o volume lipídico como a fração de lipídeo da placa se mostraram como preditores independentes de lesão miocárdica pós-procedimento.

As características da placa também foram avaliadas por Hong et al.(26) em seu estudo. Os autores avaliaram retrospectivamente o banco de dado de seu laboratório de hemodinâmica e estudaram 80 pacientes (29 com angina estável e 51 com angina instável) submetidos a avaliação com IVUS precedendo o procedimento. Foram excluídos pacientes com IAM seja com, ou sem, supra desnivelamento do segmento ST. Foram analisados os valores de troponina I pré-procedimento e 24 horas após para a definição de lesão miocárdica periprocedimento e a quantificação da maior área necrótica da placa tratada pelo IVUS associado a *software* de histologia virtual. Em seus resultados, os autores observaram que entre os pacientes que apresentavam lesão miocárdica periprocedimento, a área necrótica da placa era significativamente maior, reforçando a importância da avaliação da complexidade da lesão para associação prognóstica.

O cálcio da placa também foi estudado quanto a possível relação similar por Wang et al.(28). Uma população de 1040 pacientes com angina estável foi submetida a angiotomografia de artérias coronárias na qual a lesão mais importante

foi classificada quanto à sua calcificação em severa, moderada, pontual, ou ausente, sendo estes últimos considerados o grupo controle. Do total destes pacientes, 616 ao final foram tratados com ICP com implante de *stent*, e seguidos com troponina I até 24 horas após para definição de lesão periprocedimento. Na análise dos resultados, observou-se que a calcificação severa da lesão identificada através da tomografia mostrou associação significativa com lesão miocárdica periprocedimento corroborando o papel da característica da lesão nos eventos posteriores.

### 3.7 Classificação de complexidade da lesão

Com a necessidade de estabelecer critérios padronizados para a avaliação de severidade de lesões coronárias à cineangiocoronariografia, o consenso americano de ICP em 1988(33) propõe a utilização de uma classificação conforme aspectos técnicos da angioplastia as dividindo em lesões do tipo A (chance de sucesso  $\geq$  85%), tipo B (chance de sucesso entre 60-85%) e tipo C (chance de sucesso  $<$ 60%), restando ainda sua utilização e validação em cenário clínico. Com esse objetivo, Ellis et al.(34) em seu estudo propõem uma sub divisão das lesões tipo B em B1 (apenas uma característica adversa) e B2 (Presença de duas ou mais características adversas), além de analisar a real correlação de ambas as classificações (original versus modificada) com a chance de sucesso e a chance de complicações. Os critérios da classificação proposta por Ellis são apresentados na tabela 1.

Tipo A:	
Discreta (< 10mm de comprimento)	Pequena ou nenhuma calcificação
Concêntrica	Oclusão parcial
Facilmente acessível	Localização não-ostial
Segmento não angulado <45°	Sem envolvimento de ramos principais
Contorno suave	Ausência de trombos
Tipo B*:	
Tubular (10 – 20 mm de comprimento)	Calcificação moderada a importante
Excêntrica	Oclusão total até 3 meses
Tortuosidade moderada do segmento proximal	Localização ostial
Segmento moderadamente angulado ( 45° - 90°)	Lesões em bifurcação necessitando dois fios-guia
Contorno irregular	Algum grau de trombos presentes
Tipo C	
Difusa ( > 20mm)	Oclusão total acima de 3 meses
Tortuosidade excessiva do segmento proximal	Incapacidade de proteger ramos importantes
Angulação extrema (>90°)	Enxertos venosos comprometidos com lesões friáveis

*Tabela 1: Classificação angiográfica da lesão alvo - \*Subdivisão B1: presença de apenas uma característica adversa – B2: presença de duas ou mais características adversas*

Para o trabalho os autores solicitaram a cada um dos quatro centros participantes, 100 angiografias consecutivas de pacientes com angina instável ou estável, doença multiarterial e ICP tentada. Foram recuperadas 350 angiografias para análise e além do sucesso do procedimento também foram avaliadas complicações relacionadas ao procedimento como: ocorrência de IAM, morte, necessidade de revascularização cirúrgica e estenose. Nos 350 filmes, 1100 lesões foram avaliadas, e os autores observaram que: seja a classificação original como a modificada são bons preditores de sucesso, entretanto a classificação modificada se mostrou mais útil por apresentar diferença significativa inclusive entre os subgrupos B1 e B2. Da mesma forma as classificações mostraram correlação com o risco de complicações combinadas, e novamente a classificação modificada se mostrou superior por também evidenciar diferença entre os grupos B1 e B2. Desse modo os autores trazem importante ferramenta para avaliação intraprocedimento de

complexidade de lesão, sendo amplamente utilizada na atualidade nos laboratórios de hemodinâmica.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 O estudo**

Este é um estudo unicêntrico de coorte retrospectiva. Para nosso protocolo utilizamos o banco de dados de pacientes do Setor de Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e avaliamos aqueles que possuíam a indicação de intervenção coronária percutânea (ICP) eletiva. Trata-se de um banco com finalidade de registro prospectivo em um serviço privado assistencial.

Neste banco são incluídos todos os pacientes admitidos para a realização de estudo hemodinâmico por quaisquer que sejam as indicações ou cenários clínicos.

Todos os pacientes são questionados brevemente quanto a antecedentes pessoais, tratamentos vigentes, hábitos e vícios. Dados de exames prévios que o paciente possua (como o score de CAC) são registrados neste momento. Paralelamente à realização da cineangiocoronariografia, a unidade rotineiramente coleta amostras de sangue pré e pós procedimento para análise de CKMB, troponina I ultrasensível, ureia, creatinina, proteína C-reativa e hemograma completo, além de análise pré procedimento de colesterol total, HDL e LDL. As coletas pós procedimento são prescritas em 12, 24 e 48 horas. Todos estes resultados, juntamente com os dados intraprocedimento são registrados no banco de dados em questão. Estes procedimentos já são realizados rotineiramente pelo hospital no preenchimento de seu banco de dados independentemente da utilização ou não em nosso protocolo.

Os valores dos novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL) foram extraídos através dos hemogramas coletados, e calculados a partir dos valores de: plaquetas, linfócitos, neutrófilos e volume plaquetário médio, todos constantes do hemograma padrão do serviço.

Após a alta estes pacientes são submetidos a monitorização telefônica por equipe do setor dedicada a esta finalidade em intervalos de tempo regulares (30 dias, 6 meses e anual). Nestas entrevistas telefônicas, são obtidos dados de ocorrência de eventos conforme relato do paciente ou familiares e a informação é inserida no banco. Deste monitoramento recuperamos os dados que utilizamos sobre eventos cardiovasculares nos primeiros 2 anos após o procedimento (óbito cardíaco e não cardíaco, reinfarto, necessidade de nova revascularização, trombose de *stent*).

#### 4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram analisados dados de um período entre fevereiro de 2008 a dezembro de 2015. Filtramos os casos do banco de dados conforme os critérios de inclusão e exclusão abaixo:

Critérios de inclusão:

- Pacientes adultos incluídos no banco de dados do Setor de Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein.
- Possuírem no banco de dados informações completas referentes a quadro clínico de indicação do estudo hemodinâmico, e marcadores de necrose miocárdica pré e pós procedimento.
- Indicados ambulatorialmente para realização de ICP eletiva.

- Possuírem no banco de dados informações completas referentes ao seguimento clínico de dois anos após o procedimento.

#### Critério de exclusão

- Pacientes em vigência de SCA na ocasião do procedimento definida por alteração aguda de marcadores de necrose miocárdica e/ou alteração eletrocardiográfica aguda compatível com isquemia, ou quadro clínico agudo compatível.

### 4.3 Estratégia para avaliação dos objetivos

#### Objetivo primário:

Para investigar a relação entre os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL) e a incidência de eventos clínicos nos dois primeiros anos pós procedimento, avaliamos os valores de VPM, RNL e RPL obtidos nos hemogramas completos pré e pós ICP e comparamos seus níveis com a taxa dos eventos clínicos monitorados nos dois primeiros anos.

#### Objetivos secundários:

Para determinar a relação entre a PCR e a ocorrência de eventos cardiovasculares, analisamos seus valores pré e pós ICP e comparamos seus níveis com a taxa dos eventos clínicos monitorados nos primeiros dois anos.

Para determinar a associação entre o escore de CAC e o risco de eventos clínicos, avaliamos apenas a porção dos pacientes que possuíam este exame prévio à ICP inserido no banco de dados e correlacionamos seu valor com a presença de

eventos cardiovasculares posteriores detectados pela monitorização telefônica nos dois primeiros anos após o procedimento.

Para determinar a relação entre os marcadores inflamatórios [PCR e os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL)], e o escore de CAC avaliamos apenas a porção dos pacientes que possuíam este exame prévio à ICP inserido no banco de dados e correlacionamos seu valor aos níveis dos marcadores inflamatórios em questão, pré e pós ICP.

Para determinar a relação entre os marcadores inflamatórios [PCR e os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL)] e a classe de complexidade da lesão coronária observada, avaliamos os resultados destes marcadores pré e pós ICP, e os correlacionamos com a classificação da lesão alvo proposta por Ellis et al.(34) e apresentada na Tabela 1. Para comparação as agrupamos em lesões simples (A+B1) e lesões complexas (B2+C).

Para determinar a relação entre a variação pré x pós procedimento dos marcadores inflamatórios [PCR e os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL)] e o tipo de *stent* utilizado, avaliamos os resultados da variação destes marcadores pré x pós ICP, e correlacionamos esta variação com o tipo de *stent* utilizado a fim de tentar identificar se pode haver associação entre seu material e indução maior ou menor de inflamação posterior.

#### 4.4 Análise estatística

As variáveis qualitativas avaliadas nos pacientes incluídos no estudo foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas foram descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo).

Foram comparados os valores dos marcadores entre o início e o final da internação com uso de testes Wilcoxon pareados. Os marcadores foram comparados quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares no seguimento, e quanto à gravidade da classificação de Ellis com uso de testes Mann-Whitney e comparados quanto ao tipo de *stent* utilizado com uso de testes Kruskal-Wallis seguidos de comparações múltiplas de Dunn para identificar entre quais tipos de *stent* ocorreram as diferenças.

Foram calculadas as correlações de Spearman do escore de CAC com os marcadores para verificar possíveis correlações entre eles.

Foram criados os modelos de regressão logística múltipla para ocorrência de eventos e da gravidade Ellis com os marcadores e características dos pacientes que apresentam relação com os desfechos na bibliografia.

As análises estatísticas foram realizadas com uso do *software SPSS for Windows* versão 22.0 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Características da população**

Avaliando o banco de dados localizamos 2212 pacientes no período em questão submetidos a procedimento eletivo com pelo menos 2 anos de seguimento completos. Após a aplicação dos filtros no banco de dados, obtivemos 1840 pacientes com dados completos de seguimento telefônico (83,18% da amostra). Destes pacientes 81,1% eram do sexo masculino com uma média etária de 66,19 anos. Sobre a prevalência dos principais fatores de risco para DAC nesta população, observamos que 33,9% dos pacientes apresentavam o diagnóstico de diabetes

mellitus na ocasião do procedimento, 67,9% eram hipertensos e 74,6% dislipidêmicos. Quanto ao tabagismo a maioria dos pacientes nunca fumou (51,5%), entretanto 14,3% eram tabagistas ativos e 34,2% ex-tabagistas no momento da admissão no laboratório de hemodinâmica.

Essas características populacionais são apresentadas na Tabela 2 a seguir.

Sexo masculino	1493 (81,1%)
Sexo feminino	347 (18,9%)
Idade média (DP) - anos	66,19 ( $\pm$ 12,14)
IMC (DP) – Kg/m <sup>2</sup>	28,16 ( $\pm$ 6,96)
Tabagista	264 (14,3%)
Ex-tabagista	629 (34,2%)
Nunca fumou	947 (51,5%)
Presença de Hipertensão Arterial	1250 (67,9%)
Presença de Diabetes	624 (33,9%)
Presença de Hipercolesterolemia	1373 (74,6%)
ICP prévia	575 (31,3%)
IAM prévio	229 (12,4%)
Revascularização cirúrgica prévia	213 (11,6%)
Intervenção em 1 vaso	1057 (57,4%)
Intervenção em 2 vasos	613 (33,3%)
Intervenção em 3 vasos	139 (7,6%)

*Tabela 2: Características da população avaliada*

## 5.2 Novos marcadores hematológicos e eventos

Analisando-se os dados para investigação de nosso objetivo primário obtivemos uma população de 1559 pacientes com dados completos de eventos e plaquetas, 1538 para linfócitos e RPL, 1539 para neutrófilos, 1554 para VPM e 1521 para RNL. A taxa de eventos em dois anos nestes grupos variou entre 9,29% a 9,62%. A análise das linhagens celulares isoladas mostrou correlação significativa apenas da

contagem de linfócitos pré procedimento com ocorrência de eventos (Tabela 3), evidenciando medianas menores de linfócitos pré procedimento nos pacientes que apresentaram eventos no período de 2 anos (sem eventos: 1806 versus com eventos: 1628,5  $p=0,038$ ). As contagens de plaquetas e neutrófilos pré e pós procedimento, bem como a contagem de linfócitos pós procedimento não exibiram diferença estatística entre os grupos com ou sem eventos. Procedendo à análise dos marcadores inflamatórios de interesse, seja o VPM pré e pós, como a RPL pré e pós não se mostraram diferentes de modo significativo entre os grupos. Quanto à RNL seu valor pós procedimento também não mostrou diferença, mas a RNL pré procedimento foi maior de modo significativo nos indivíduos que apresentaram eventos em comparação aos livres destes (eventos: 2,47, sem eventos:2,33  $p=0,035$ ).

Variável	Evento						Taxa eventos (%)	p*
	Não			Sim				
	Mediana	DP	N	Mediana	DP	N		
Plaquetas Pré( $\mu$ L)	192	60,97	1410	189	66,46	149	9,56	0,360
Plaquetas Pós( $\mu$ L)	187	65,86	1410	182	65,47	149	9,56	0,358
Linfócitos Pré( $\mu$ L)	1806	787,61	1390	1628,5	996,50	148	9,62	<b>0,038</b>
Linfócitos Pós( $\mu$ L)	1658,5	717,53	1390	1557	926,86	148	9,62	0,130
Neutrófilos Pré( $\mu$ L)	4236,5	2010,81	1396	4495	1759,49	143	9,29	0,454
Neutrófilos Pós( $\mu$ L)	4834	1747,58	1396	4612	1446,36	143	9,29	0,254
VPM Pré (fL)	9,8	1,44	1406	9,6	1,44	148	9,52	0,059
VPM pós (fL)	9,8	1,37	1406	9,6	1,43	148	9,52	0,169
RPL Pré	0,11	0,08	1390	0,11	0,14	148	9,62	0,096
RPL Pós	0,11	0,06	1390	0,11	0,08	148	9,62	0,119
RNL Pré	2,33	3,21	1379	2,47	3,45	142	9,34	<b>0,035</b>
RNL Pós	2,83	2,18	1379	2,94	1,89	142	9,34	0,376

Tabela 3 Relação entre novos marcadores inflamatórios e eventos \*Teste Mann-Whitney

### 5.3 Proteína C-reativa e eventos

Para a avaliação da relação do nível sérico da PCR com a incidência de eventos identificamos 898 pacientes com coleta pré procedimento e 620 com coleta pós procedimento do marcador inflamatório em questão. Após conduzir a análise dos dados observamos que neste cenário não houve diferença estatística entre os grupos conforme exposto na tabela 4.

Variável	Evento						Taxa eventos (%)	P*
	Não			Sim				
	Mediana	DP	N	Mediana	DP	N		
PCR Pré (mg/L)	1,8	23,39	822	2,3	13,55	76	8,46	0,242
PCR Pós (mg/L)	8,5	26,41	572	8,9	14,50	48	7,74	0,654

Tabela 4 Relação entre PCR e eventos \*Teste Mann-Whitney

### 5.4 Calcificação arterial coronária, risco de eventos e correlação com marcadores

Identificamos em nossa amostra 144 pacientes que apresentaram exame tomográfico de escore de CAC no momento da admissão para o procedimento e apresentavam dados completos de seguimento de eventos por 2 anos. Os dados observados são apresentados na tabela 4, na qual o escore de CAC não evidenciou diferença estatística ente os dois grupos.

Variável	Evento						p*
	Não			Sim			
	Mediana	DP	N	Mediana	DP	N	
Escore de CAC	314,5	768,91	134	647	615,76	10	0,439

Tabela 5 Relação entre CAC e eventos \*Teste Mann-Whitney

Procedemos em sequência com os cálculos das correlações do escore de CAC e os marcadores. Os resultados estão apresentados na tabela 5, nos quais não foi identificada nenhuma correlação estatisticamente significativa.

Variável	Correlação	N	p*
PCR pré (mg/L)	0,088	111	0,358
PCR pós (mg/L)	0,000	65	0,998
Plaquetas Pré (/µL)	0,013	139	0,883
Plaquetas Pós (/µL)	-0,013	139	0,882
Linfócitos Pré (/µL)	-0,126	139	0,139
Linfócitos Pós (/µL)	-0,088	139	0,306
Neutrófilos Pré (/µL)	0,033	138	0,700
Neutrófilos Pós (/µL)	0,030	138	0,723
VPM Pré (fL)	0,012	139	0,891
VPM pós (fL)	-0,020	139	0,814
RPL Pré	0,124	139	0,147
RPL Pós	0,053	139	0,536
RNL Pré	0,129	138	0,133
RNL Pós	0,079	138	0,358

Tabela 6 Correlações de escore de CAC e marcadores inflamatórios \*Correlação de Spearman

### 5.1 Marcadores e complexidade de lesão

Nesta fase da análise, entre os pacientes com registro de dados da complexidade da lesão classificada pelos critérios de Ellis et al.(34) obtivemos 1492 pacientes com dosagem de plaquetas, 1471 para linfócitos e RPL, 1474 para neutrófilos, 1488 para VPM, 1456 para RNL, 860 para PCR pré e 594 para PCR pós procedimento. Os resultados estão apresentados na tabela 7 e encontramos algumas relações significativas. Entre as linhagens celulares isoladas observamos que a contagem de linfócitos pós procedimento se mostrou menor de modo significativo no grupo de lesões mais complexas. Também obtivemos diferença estatística no resultado dos neutrófilos pré procedimento que apresentavam menor mediana no grupo com lesões mais complexas. O volume plaquetário médio foi significativamente mais elevado no grupo com lesões mais graves seja em sua

dosagem pré, como pós procedimento. Já as relações de nosso interesse (RPL e RNL), bem como a contagem de plaquetas, a dosagem de PCR pré e pós procedimento e o escore de CAC não mostraram diferença estatística entre os dois grupos de gravidade de lesão.

Variável	Ellis								p*
	A ou B1				B2 ou C				
	Mediana	DP	N	% de casos	Mediana	DP	N	% de casos	
PCR pré (mg/L)	1,55	11,58	64	7,44	1,9	23,61	796	92,56	0,780
PCR pós (mg/L)	8,5	13,32	54	9,09	8,85	27,05	540	90,91	0,475
Escore de CAC	391	170,28	5	3,47	330	768,88	139	96,53	0,970
Plaquetas Pré (/ $\mu$ L)	201	57,38	140	9,38	191	61,92	1352	90,62	0,189
Plaquetas Pós (/ $\mu$ L)	197,5	67,08	140	9,38	186	65,68	1352	90,62	0,070
Linfócitos Pré (/ $\mu$ L)	1796,5	831,89	140	9,52	1801	789,78	1331	90,48	0,540
Linfócitos Pós (/ $\mu$ L)	1770	690,66	140	9,52	1647	727,08	1331	90,48	<b>0,044</b>
Neutrófilos Pré (/ $\mu$ L)	4389	1937,20	137	9,29	4232	1992,03	1337	90,71	<b>0,017</b>
Neutrófilos Pós (/ $\mu$ L)	4764	1849,41	137	9,29	4823	1708,83	1337	90,71	0,212
VPM Pré (fL)	8,65	1,41	140	9,41	9,9	1,42	1348	90,59	<b>&lt;0,001</b>
VPM pós (fL)	8,69	1,30	140	9,41	9,9	1,36	1348	90,59	<b>&lt;0,001</b>
RPL Pré	0,11	0,07	140	9,52	0,10	0,09	1331	90,48	0,739
RPL Pós	0,11	0,05	140	9,52	0,11	0,06	1331	90,48	0,688
RNL Pré	2,43	2,02	137	9,41	2,32	3,38	1319	90,59	0,137
RNL Pós	2,85	1,37	137	9,41	2,86	2,23	1319	90,59	0,786

Tabela 7 Relação entre marcadores inflamatórios e complexidade de lesão \*Teste Mann-Whitney

## 5.2 Inflamação e tipo de *stent*

Para esta avaliação extraímos do banco de dados o tipo de *stent* utilizado no procedimento, sendo eles: *stent* metálico simples, *stent* farmacológico ou *stent* bioabsorvível (*bioresorbable vascular scaffold* - BVS). Estes dados foram cruzados com nossos marcadores inflamatórios de interesse. Desta análise obtivemos diferença estatística nos seguintes marcadores: linfócitos pré e pós, neutrófilos pré e pós, VPM pré e pós, RPL pré e pós e RNL pré e pós procedimento. Para a avaliação do efeito inflamatório dos diferentes materiais avaliamos a variação pré e pós procedimento destes marcadores e apenas a RNL mostrou variação significativa entre os grupos conforme exibido na tabela 8.

Variável	Tipo de stent												p*
	Metálico simples				BVS				Farmacológico				
	Mediana	DP	N	% de casos	Mediana	DP	N	% de casos	Mediana	DP	N	% de casos	
PCR pré (mg/L)	4,6	13,40	26	2,94	1,55	6,02	46	5,21	1,8	22,83	811	91,85	0,239
PCR pós (mg/L)	7,55	12,22	16	2,62	11,5	7,75	28	4,58	8,5	26,66	567	92,80	0,630
Plaquetas Pré (μL)	194,5	70,28	84	5,49	194	54,86	76	4,96	192	61,50	1371	89,55	0,997
Plaquetas Pós (μL)	179,5	68,80	84	5,49	185,5	49,38	76	4,96	187	66,55	1371	89,55	0,767
Linfócitos Pré (μL)	1460	756,92	81	5,36	1824	660,57	75	4,97	1815,5	819,81	1354	89,67	<0,001
Linfócitos Pós (μL)	1417	654,61	81	5,36	1679	587,65	75	4,97	1672,5	751,28	1354	89,67	<0,001
Neutrófilos Pré (μL)	4773	2075,84	81	5,36	3639	1585,26	76	5,03	4278	1950,60	1354	89,61	<0,001
Neutrófilos Pós (μL)	4849	2195,37	81	5,36	4263,5	1346,68	76	5,03	4854,5	1700,01	1354	89,61	0,007
VPM Pré (fL)	8,699	1,55	84	5,50	10,3	0,96	76	4,98	9,8	1,44	1366	89,52	<0,001
VPM pós (fL)	8,699	1,40	84	5,50	10,1	0,88	76	4,98	9,8	1,38	1366	89,52	<0,001
RPL Pré	0,13	0,12	81	5,36	0,10	0,07	75	4,97	0,10	0,08	1354	89,67	<0,001
RPL Pós	0,13	0,11	81	5,36	0,11	0,05	75	4,97	0,11	0,06	1354	89,67	0,024
RNL Pré	3,36	6,49	79	5,29	2,01	3,07	75	5,02	2,32	2,81	1339	89,69	<0,001
RNL Pós	3,4	3,71	79	5,29	2,53	1,84	75	5,02	2,84	1,93	1339	89,69	<0,001
Variação PCR	4,3	7,67	11	2,01	7,55	8,10	26	4,75	4,4	21,29	510	93,24	0,416
Variação VPM	0	0,51	84	5,50	0	0,37	76	4,98	0	0,45	1366	89,52	0,167
Variação RPL	0	0,11	81	5,36	0	0,07	75	4,97	0	0,07	1354	89,67	0,519
Variação RNL	0	6,45	79	5,29	0,29	2,96	75	5,02	0,34	2,70	1339	89,69	0,039

Tabela 8 Relação entre os marcadores e tipos de stent. \*Teste Kruskal-Wallis

Para estes marcadores que mostraram relação significativa os submetemos a comparações múltiplas para identificar caso o material possa apresentar diferente impacto inflamatório. Os resultados dessas comparações são apresentados a seguir na tabela 9. Entre as diferenças estatísticas observadas nos dados isolados pós procedimento, observamos que elas já eram identificadas no pré procedimento, e nenhuma delas se configurou como nova variação além da heterogeneidade de população selecionada para cada material. Dessa forma a única variação que se mostrou significativa na tabela anterior (variação RNL) seria um marcador intrínseco à inflação causada pelo material, mas não mostrou diferença estatística em nenhuma das comparações.

<b>Variável</b>	<b>Comparação</b>	<b>Valor Z</b>	<b>p*</b>
Linfócitos Pré ( $\mu\text{L}$ )	Metálico vs BVS	-2,52	<b>0,012</b>
	Metálico vs Farmacológico	-3,00	<b>0,003</b>
	BVS vs Farmacológico	0,50	0,614
Linfócitos Pós ( $\mu\text{L}$ )	Metálico vs BVS	-1,88	0,060
	Metálico vs Farmacológico	-2,83	<b>0,005</b>
	BVS vs Farmacológico	-0,19	0,849
Neutrófilos Pré ( $\mu\text{L}$ )	Metálico vs BVS	3,04	<b>0,002</b>
	Metálico vs Farmacológico	1,97	<b>0,048</b>
	BVS vs Farmacológico	-2,20	<b>0,028</b>
Neutrófilos Pós ( $\mu\text{L}$ )	Metálico vs BVS	1,90	0,057
	Metálico vs Farmacológico	0,44	0,661
	BVS vs Farmacológico	-2,15	<b>0,031</b>
VPM Pré (fL)	Metálico vs BVS	-3,84	<b>&lt;0,001</b>
	Metálico vs Farmacológico	-2,57	<b>0,010</b>
	BVS vs Farmacológico	2,70	<b>0,007</b>
VPM Pós (fL)	Metálico vs BVS	-3,68	<b>&lt;0,001</b>
	Metálico vs Farmacológico	-2,78	<b>0,005</b>
	BVS vs Farmacológico	2,29	<b>0,022</b>
RPL Pré	Metálico vs BVS	2,25	<b>0,025</b>
	Metálico vs Farmacológico	2,70	<b>0,007</b>
	BVS vs Farmacológico	-0,43	0,671
RPL Pós	Metálico vs BVS	1,28	0,201
	Metálico vs Farmacológico	1,93	0,054
	BVS vs Farmacológico	0,13	0,894
RNL Pré	Metálico vs BVS	4,01	<b>&lt;0,001</b>
	Metálico vs Farmacológico	3,73	<b>&lt;0,001</b>
	BVS vs Farmacológico	-1,80	0,071
RNL Pós	Metálico vs BVS	2,88	<b>0,004</b>
	Metálico vs Farmacológico	2,52	<b>0,012</b>
	BVS vs Farmacológico	-1,45	0,147
Variação RNL	Metálico vs BVS	-1,38	0,168
	Metálico vs Farmacológico	-1,78	0,075
	BVS vs Farmacológico	0,14	0,890

Tabela 9 Comparação entre grupos de materiais \*Comparações múltiplas de Dunn

### 5.3 Preditores de evento ou lesão complexa

Em sequência agrupamos os principais fatores de risco e procedemos à análise sob regressão logística múltipla para avaliar fatores preditores de eventos ou de lesões complexas. Exibimos a análise para eventos na tabela 10, e podemos observar que apenas o ex-tabagismo apresentou-se como preditor significativo com um *odds ratio* (OR) de 1,49 (IC 95% 1,02-2,20 p=0,041).

**Risco de Evento**

Variável	OR	IC (95%)		p*
		Inferior	Superior	
Idade	1,00	0,99	1,02	0,702
Sexo (M)	0,80	0,51	1,23	0,305
Índice de massa corpórea	0,97	0,93	1,01	0,097
Diabete melito	1,34	0,92	1,93	0,125
Hipertensão arterial sistêmica	1,29	0,86	1,94	0,215
Tabagismo (Ref.: Sem tabagismo)				
Tabagista	1,28	0,75	2,18	0,369
Ex-tabagista	1,49	1,02	2,20	<b>0,041</b>
História familiar para doença arterial coronária	1,05	0,74	1,50	0,778
Hipercolesterolemia	1,00	0,66	1,52	0,993
VPM Pré (fL)	0,91	0,80	1,02	0,108
RNL Pré	1,03	0,98	1,07	0,273

Tabela 10 Variáveis e risco de evento \*Regressão logística múltipla

Para o risco de lesão complexa procedemos a uma análise similar, que é exibida na tabela 11 e podemos notar que neste cenário apenas a presença de hipercolesterolemia se mostrou um preditor significativo para lesões B2 e C com um OR de 1,9 (IC 95% 1,14-2,49 P=0,009).

**Risco para Ellis (B2 e C)**

Variável	OR	IC (95%)		p*
		Inferior	Superior	
Idade	1,01	0,99	1,02	0,417
Sexo (M)	1,37	0,86	2,20	0,186
IMC	1,02	0,98	1,07	0,259
DM	1,27	0,84	1,93	0,254
Hipertensão arterial sistêmica	0,99	0,66	1,47	0,943
Tabagismo (Ref.: Sem tabagismo)				
Tabagista	0,79	0,48	1,32	0,372
Ex-Tabagista	1,13	0,74	1,73	0,562
História familiar para Doença Arterial Coronária	1,45	0,98	2,13	0,061
Hipercolesterolemia	1,68	1,14	2,49	<b>0,009</b>
Plaquetas Pós ( $\mu$ L)	1,00	1,00	1,01	0,345
VPM Pré (fL)	1,28	0,83	1,95	0,263
VPM Pós (fL)	1,23	0,78	1,93	0,368
Linfócitos Pós ( $\mu$ L)	1,00	1,00	1,00	0,128
Neutrófilos Pré ( $\mu$ L)	1,00	1,00	1,00	0,385

Tabela 11 Variáveis e risco de lesão complexa \*Regressão logística múltipla

## 6 DISCUSSÃO

Com as evidências abundantes do envolvimento da inflamação no curso da doença aterosclerótica, estudos investigando sua correlação com eventos cardiovasculares podem trazer informações valiosas para melhor tratamento e prevenção. Nesse contexto, a publicação do estudo CANTOS em 2017 contribuiu com evidências mais robustas sobre a relação do processo inflamatório com a incidência de desfechos cardiovasculares, bem como a possibilidade de uma estratégia de intervenção para sua redução(56). Em seu estudo os autores avaliaram a inibição da interleucina-1 $\beta$ , citocina inflamatória relacionada a via da interleucina-6, um estimulante da produção de proteínas inflamatórias de fase aguda. Para tal, a droga escolhida foi o Canakinumab, um anticorpo monoclonal cujo alvo é a interleucina-1 $\beta$ . Tal droga, que já se encontrava aprovada para uso em quadros reumatológicos e em estudos de fase 2 com pacientes diabéticos, mostrou significativa redução de interleucina-6 e PCR sem modificação nos níveis de colesterol LDL. Foram envolvidos 10.061 pacientes com IAM prévio e resposta inflamatória sustentada definida por níveis persistentes de PCR acima de 2 mg/L. Os pacientes foram randomizados entre placebo e Canakinumab 50mg, 150mg e 300 mg, seguidos por 48 meses. A dose de 150mg após o seguimento atingiu o limiar pré-estabelecido de significância estatística para o desfecho primário revelando uma redução de eventos cardiovasculares representada por uma razão de risco de 0,85 (IC 0,74-0,98 p=0,021). A intervenção mostrou redução nos níveis de PCR sem mudança nos níveis lipídicos, evidenciando a ação da droga restrita ao eixo inflamatório, e sua relação com desfecho cardiovascular.

De modo complementar, nosso estudo traz informações sobre marcadores inflamatórios celulares e sua relação com desfechos, avaliando assim de modo prospectivo um número maior de pacientes que nos estudos similares.

A população estudada é composta em sua maioria por indivíduos do sexo masculino (81,1%), idade média de 66,2 anos e prevalência significativa de fatores de risco como hipercolesterolemia (74,6%) e hipertensão (67,9%), e em sua maioria eram doentes uniarteriais (57,4%), perfil compatível com o portador de DAC frequentemente encontrado em serviços de intervenção coronária, sobretudo pela ocasião de sua primeira intervenção visto que apenas 31,3% possuíam ICP prévia e 11,6% revascularização cirúrgica. Do total de 2212 pacientes elegíveis para análise de dados, 1840 possuíam seguimento de eventos completo, ou seja, 83,18% do total de pacientes, revelando um percentual significativo de indivíduos com dados completos para um banco de dados prospectivo, o que pode ser atribuído à característica da instituição privada de seu seguimento, estrutura dedicada para este monitoramento e fidelidade do paciente a serviço e médico titular.

Avaliando nosso objetivo primário a incidência do evento combinado em 2 anos foi pouco acima de 9% e pudemos verificar correlação estatística significativa de menor valor de linfócitos pré-procedimento e maior RNL pré-procedimento com incidência de eventos. Isso corrobora a nossa hipótese sobre o papel fundamental dos linfócitos em modular a resposta inflamatória controlando a resposta deletéria aos vasos e efetivamente se relacionando nos pacientes com menor atuação dessas células a uma maior incidência de desfechos não desejados. Complementarmente a esses resultados notamos que as plaquetas e seus marcadores relacionados com VPM e RPL não se mostraram preditores de eventos. Uma possível explicação nesse caso seria a população estável estudada e a maior relevância da ação das

plaquetas nos pacientes agudos e na eventual gravidade de doença coronária, não apresentando participação significativa nos processos crônicos de inflamação de placa e complicações pós-procedimento.

Prosseguindo com os desfechos secundários a PCR pré e pós-procedimento não revelou relação com a ocorrência de eventos. Este dado em nossa população mostrou-se discordante do encontrado na literatura. Para este marcador cabe ressaltar uma limitação do estudo que é a possibilidade da intervenção do médico titular em suspender a coleta de exames laboratoriais e para este marcador obtivemos perda significativa de pacientes (51,19% de coletas pré-procedimento e 66,30% pós).

Outro marcador de desfecho secundário que não demonstrou correlação seja com eventos, ou com os marcadores inflamatórios, foi a CAC, também com sua análise limitada por características do banco utilizado. Este não era um exame obrigatório para a inclusão no banco, mas pesquisado no histórico do paciente na sua inclusão, seja por evidência de prontuário ou por dado fornecido pelo próprio paciente. Sendo assim, uma parcela muito pequena dos pacientes que completaram o seguimento possuía esta informação (7,83%).

Prosseguindo com a análise da complexidade da lesão identificamos que se trata de uma população prioritariamente com lesões mais complexas, sendo mais de 90% dos casos englobados nas classificações B2 ou C de Ellis. Sobre os marcadores identificamos que o VPM apresenta relação significativa com lesões mais complexas. Uma explicação possível é a associação da atividade plaquetária com processo de instabilidade de placa, e a possibilidade destas plaquetas com maior VPM, portanto metabolicamente mais ativas, gerarem reações mais intensas nos eventos sucessivos de micro ruptura de placa e sua progressão de modo mais

severo e complexo. Da mesma forma localizamos uma relação de menor nível de linfócitos pós procedimento nos indivíduos com lesões mais complexas, sugerindo que estes indivíduos possam apresentar como característica uma menor capacidade em mobilizar esse conjunto de células após insultos e dessa forma estarem suscetíveis a respostas inflamatória mais deletérias culminando com lesões mais severas. Entretanto pudemos identificar que os níveis de neutrófilos pré-procedimento se encontraram menores de forma significativa na população mais complexa. Este achado mostrou-se distinto do esperado previamente ao estudo, mas sugere que a classificação anatômica pode não levar em consideração a real inflamação local da placa e placas mais inflamadas eventualmente desenvolverem-se de modo mais localizado. Neste ponto, um limitante do estudo a ser mencionado é o fato da classificação utilizada na ocasião pelo banco ser a de Ellis ao invés do Syntax score, mais utilizado atualmente.

Seguindo a avaliação dos dados sobre o procedimento, verificamos que próximo de 90% dos casos receberam *stent* farmacológico, enquanto próximo de 5% receberam metálico simples e 5% BVS. Cabe ressaltar que a indicação do tipo de *stent* era de livre escolha da equipe de médico assistente e hemodinâmica, muitas vezes baseada em quadro clínico, comorbidades e perfil de paciente, o que justifica as diferenças significativas observadas nos marcadores pré e pós-procedimento entre os grupos considerando que não eram populações homogêneas. Sendo assim, após proceder com a análise de comparações múltiplas pode-se comprovar que as diferenças isoladas de marcadores encontradas após o procedimento eram diferenças populacionais já existentes ocasionadas por seleção de indivíduos diferentes para cada tipo de material. Dessa forma a relação de interesse nessa análise passa a ser variação pré versus pós-procedimento e nenhuma delas se

mostrou significativa após a comparação múltipla, podendo nos levar à hipótese de que o efeito do tipo de material utilizada sobre os marcadores, e por consequência, sobre a reação inflamatória, são similares entre os três tipos utilizados.

Quanto à avaliação de fatores de risco preditores para evento identificamos relação do ex-tabagismo com maior risco de evento em 2 anos com um OR de 1,49 (IC95% 1,02-2,20 p=0,041). Este achado reforça a importância do tabaco como fator de risco para eventos indesejados. Frente ao achado da significância ser encontrada em indivíduos com histórico de tabagismo, mas atualmente abstêmios, cabe ressaltar alguns limitantes do estudo que podem ser responsáveis por alguns vieses: em primeiro lugar a caracterização do tabagismo era através de relato pelo próprio paciente, além disso não há dado sobre a duração, carga tabágica ou intervalo desde que os mesmos encontravam-se abstêmios, e por fim, essa era uma informação inserida no momento da inclusão no banco, portanto também não há registro sobre eventuais recaídas e retorno ao fumo.

Quanto à complexidade das lesões, a hipercolesterolemia mostrou-se fator de risco para lesões Ellis B2 e C, reforçando o papel que o perfil lipídico desfavorável possui na progressão de placas e geração de doença mais severa e extensa.

Como evidência similar a nosso estudo cabe citar o trabalho de Bressi et al.(57) no qual em 2018 os autores avaliaram prospectivamente 500 pacientes encaminhados para ICP eletiva com implante de *stent* em um centro na Itália. Os pacientes foram submetidos a coleta de hemograma pré-procedimento para a realização de RNL e RPL, e foram submetidos a seguimento por 5 anos para eventos cardiovasculares. Os autores identificaram que pacientes nos tercis mais elevados de RNL pré-procedimento apresentavam risco mais elevado de eventos cardiovasculares, o que não foi identificado com a RPL. Os resultados dos autores

foram similares a nossos achados, apesar de seu número de pacientes menor, porém com tempo de seguimento maior.

Como outras limitações do nosso trabalho é necessário ressaltar que muitos dados foram fornecidos por relato próprio do paciente em ligações telefônicas ou na entrevista da ocasião do procedimento. Além disso temos compilação temporal de eventos ao final do tempo total, mas o momento exato do evento não é registrado pois poderiam ter ocorrido em qualquer momento entre as ligações telefônicas, e que muitas vezes podiam possuir um intervalo variado devido à dificuldade de localização do paciente ou impossibilidade de falar, o que não nos permitiu gerar uma curva com a incidência temporal dos mesmos.

## **7 CONCLUSÃO**

Em pacientes portadores de DAC estável submetidos à ICP eletiva, níveis pré procedimento menores de linfócitos e maiores de RNL se relacionaram à ocorrência de eventos cardiovasculares em 2 anos.

## 8 ANEXOS

Anexo 1: Parecer consubstanciado – comissão científica

INSTITUTO DO CORAÇÃO – HC - FMUSP	Comissão Científica
<b>MEMO CC 022/17</b>	
<p><b>PARECER CONSUBSTANCIADO DA COMISSÃO CIENTÍFICA</b></p> <h3>Protocolo de Pesquisa</h3> <p>SDC: 4504/17/004          On Line:          Título da Pesquisa: "Estudo sobre a Associação entre Inflamação e desfechos Clínicos nos primeiros dois anos após Angioplastia Transluminal Coronária eletiva com Implante de Stent em Pacientes com Doença Arterial Coronária estável"          Pesquisador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Júnior</p> <hr/> <p><i>(Sr. Ad hoc é obrigatório o preenchimento de todos os itens que seguem, retornando este parecer à Secretaria da Comissão Científica, no prazo máximo de 10 dias).</i></p> <p><b>Apresentação do projeto:</b> Alterações realizadas a contento.  <b>Objetivo da Pesquisa:</b> Ok  <b>Avaliação de Riscos e Benefícios:</b> Ok  <b>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</b> Sugestões acatadas.  <b>Considerações sobre o TCLE:</b> Ok  <b>Recomendações:</b> Sugestões acatadas.  <b>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</b> Sugestões acatadas.  <b>Observações Complementares:</b> Ok</p>	
<p><b>Resultado:</b></p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> Aprovado/ CIÊNCIA             <input type="checkbox"/> Recusado             <input type="checkbox"/> Devolver ao Pesquisador         </p>	

## Anexo 2: Parecer consubstanciado do CEP – FMUSP

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo sobre a associação entre inflamação e desfechos clínicos nos primeiros dois anos após angioplastia transluminal coronária eletiva com implante de stent em pacientes com doença arterial coronária estável.

**Pesquisador:** Carlos Vicente Serrano Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 67892117.2.0000.0065

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.104.916

**Apresentação do Projeto:**

A doença aterosclerótica, principal substrato para a doença arterial coronária (DAC), possui íntima relação com o processo inflamatório, e este processo tem recebido foco na literatura desde sua correlação com a doença coronária. Tanto as células inflamatórias, quanto as proteínas inflamatórias e as variáveis da resposta em si têm papel importante na patogênese da aterosclerose em seus vários estágios de evolução, bem como na formação da placa, na sua ruptura ou na reestenose pós angioplastia transluminal coronária (ATC) com implante de stent.

Para o desenvolvimento da aterosclerose, o endotélio é uma peça fundamental, e este encontra-se submetido a diversos fatores que podem determinar o curso da doença, entre estes: as forças de cisalhamento, o estresse oxidativo e as lipoproteínas modificadas como o LDL oxidado. Dessa forma a aferição destes elementos relacionados à evolução da aterosclerose podem nos trazer correlações importantes com o estado da doença e com o risco do paciente. Alguns marcadores já foram estudados com este intuito, como a PCR. Contudo, alguns marcadores de processo inflamatório ainda não foram testados:

Volume plaquetário médio (VPM) como preditor de risco cardiovascular: As plaquetas

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.246-903

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3893-4401

**E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.104.916

desempenham um papel crucial na aterotrombose, a principal causa das síndromes coronárias agudas. A ativação das plaquetas que ocorre nos sítios de lesão vascular na doença arterial oclusiva, é decorrente de uma resposta exagerada e desregulada dos mecanismos protetores da hemostasia. As plaquetas secretam e expressam uma vasta quantidade de mediadores de coagulação, inflamação, trombose e aterosclerose. A capacidade observada de agentes antiplaquetários em reduzir os eventos cardiovasculares reforça o papel essencial das plaquetas no processo aterotrombótico. No mesmo indivíduo, as plaquetas são heterogêneas quanto o tamanho e a densidade. O VPM, a medida mais comumente empregada para determinar o tamanho das plaquetas, é um marcador potente de reatividade plaquetária. A metodologia laboratorial para se calcular o VPM ainda não está definida, mas o VPM está bastante disponível na prática clínica e é de baixo custo. Plaquetas maiores são metabolicamente e enzimaticamente mais ativas, e possuem um potencial protrombótico maior. VPM elevado está associado a outros marcadores de atividade plaquetária, incluindo aumento da agregação plaquetária, síntese de tromboxano e liberação de -tromboglobulina e expressão de moléculas de adesão. Ainda mais, VPM aumentado é visto em pacientes diabéticos, hipertensos, hipercolesterolêmicos, fumantes e obesos, sugerindo um mecanismo comum pelo qual esses fatores podem aumentar o risco de doença cardiovascular.

Associação entre relação plaqueta/linfócito (RPL) e gravidade de DACO papel da inflamação nas doenças cardiovasculares tem sido estudado extensivamente, e uma associação consistente entre diversos marcadores inflamatórios e DAC tem sido bem estabelecida. A contagem baixa de linfócitos tem sido relacionada com pior desfecho cardiovascular. Em casos de inflamação sustentada, a contagem de linfócitos diminui devido ao aumento da apoptose linfocitária. Linfócitos representam uma resposta imune adequada enquanto os neutrófilos causam uma reação inflamatória mais destrutiva. Ainda mais, condições inflamatórias em progressão induzem uma proliferação mais exacerbada da série megacariocítica e trombocitose relativa. Estudos prévios mostraram uma associação entre a contagem de plaquetas circulantes e desfechos cardiovasculares maiores em pacientes com DAC e entre adultos saudáveis. A RPL é um novo marcador prognóstico que integra dois preditores de risco em um. Oferece simultaneamente uma noção das vias de agregação plaquetária e inflamação na carga aterotrombótica coronária. Associação entre relação neutrófilo/linfócito (RNL) e gravidade de DAC. Como citamos anteriormente, ao analisarmos o perfil da resposta inflamatória temos que os neutrófilos representam um perfil mais destrutivo desta, enquanto que os linfócitos exibem um padrão mais

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.246-903

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3893-4401

**E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.104.916

adequada. Dessa forma a RNL pode agregar em um único parâmetro o equilíbrio entre estas duas formas opostas de reação inflamatória, informação de fácil aquisição e custo reduzido. Este novo marcador tem demonstrado sua correlação com rigidez arterial e escore de cálcio coronário elevado. Por tratar-se de marcador pouco influenciado por diversas condições fisiológicas como a desidratação e o exercício físico, e por apresentar a integração de duas vias imunológicas opostas, este passa a tornar-se muito promissor. De acordo com o raciocínio proposto já existem evidências da correlação do mesmo com a doença coronária. Horne et al, foram pioneiros ao observar esta associação após análise prospectiva de 3000 pacientes com DAC estável e sem eventos agudos prévios, e demonstraram valor preditivo independente de morte ou infarto associado ao aumento da RNL, de modo similar ou até superior à já bem estabelecida PCR. Sua correlação com marcadores indiretos de doença aterosclerótica também foi demonstrada em um estudo coreano que envolveu mais de 800 pacientes, no qual a rigidez arterial avaliada pela velocidade de pulso tornozelo-braquial e o escore de cálcio coronário mostraram-se ambos elevados em pacientes que apresentavam RNL igual ou superior a 2,5.

Neste estudo, os investigadores irão avaliar a hipótese de que a inflamação (definida pelos novos marcadores hematológicos VPM, RPL e RNL) periprocedimento, favorece eventos clínicos nos dois primeiros anos após a ATC eletiva numa análise retrospectiva de banco de dados utilizando o banco de dados de pacientes do Setor de Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein ao possuírem a indicação de ICP eletiva.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

1) Determinar a relação entre os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL) e a incidência de eventos clínicos nos dois primeiros anos pós procedimento.

**Objetivo Secundário:**

1) Determinar a relação entre a PCR, e a ocorrência de eventos cardiovasculares em 2 anos.

2) Determinar a associação entre o CAC e o risco de eventos clínicos nos dois primeiros anos pós procedimento.

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.104.916

3) Determinar a relação entre os marcadores inflamatórios [PCR e os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL)], e o escore de cálcio arterial coronário.

4) Determinar a relação entre os marcadores inflamatórios [PCR e os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL)], e a classificação da complexidade da lesão coronária observada.

5) Determinar a relação entre a variação pré x pós procedimento dos marcadores inflamatórios [PCR e os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL)], e o tipo de stent utilizado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Como se trata de análise de banco de dados, não há risco direto aos pacientes. Para minimizar o risco de quebra de sigilo do prontuário, os dados são armazenados sob número de registro e serão analisados por equipe dedicada exclusivamente à pesquisa e em sistema próprio.

**Benefícios:**

Investigar o valor preditor da inflamação periprocedimento (aferida pelos novos marcadores hematológicos), sobre os eventos clínicos (óbito cardíaco, infarto, necessidade de nova revascularização, trombose de stent) nos dois primeiros anos pós procedimento em pacientes com DAC estável submetidos a ATC podendo permitir identificar quais pacientes estariam sujeitos a maior risco, bem como planejar estratégias de proteção destes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa unicêntrico de coorte retrospectiva bem desenhado, com descrição de métodos de maneira clara e proposta de tratamento estatístico adequada

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto previamente aprovado pela comissão científica do Instituto do Coração. Termos de anuência presentes. Autores do projeto solicitam dispensa do TCLE, uma vez que trata-se de estudo retrospectivo de banco de dados.

**Recomendações:**

Aprovação

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP**



Continuação do Parecer: 2.104.916

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_889847.pdf	02/05/2017 16:58:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_Projeto.pdf	19/04/2017 11:17:32	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	cadastro_online_4504_17_004.pdf	19/04/2017 08:15:05	MARINEUZA GOMES RANGEL	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_4504_17_004.pdf	19/04/2017 08:08:34	MARINEUZA GOMES RANGEL	Aceito
Brochura Pesquisa	13_Projeto.pdf	03/04/2017 14:18:48	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	12_PARECER_PCAR_anonimizado_SD_C4504_17_004.pdf	03/04/2017 11:41:01	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Orçamento	11_Orçamento.pdf	03/04/2017 11:40:37	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	10_Isencao_TCLE.pdf	03/04/2017 11:40:26	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	9_HC_ONLINE_DR_FERNANDO_RAMOS.pdf	03/04/2017 11:40:14	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	8_Folha_de_RostoProjeto.pdf	03/04/2017 11:39:42	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Cronograma	7_CRONOGRAMA_FERNANDO_RAMOS.pdf	03/04/2017 11:39:11	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	6_CARTA_COMISSAO_POS_GRADUACAO_DR_FERNANDO_RAMOS.pdf	03/04/2017 11:37:14	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4_Anuencia_Hiae.pdf	03/04/2017 11:36:43	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Declaração de Pesquisadores	5_Carta_de_Anuencia_Participantes.pdf	03/04/2017 11:35:29	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	3_AUTORIZACAO_PARA_UTILIZACAO_DE_BANCO_DE_DADOS_DR_FERNANDO_RAMOS_HIAE.pdf	03/04/2017 11:35:02	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	2_ANEXO_A_DR_FERNANDO_RAMOS.pdf	03/04/2017 11:34:05	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.246-903

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3893-4401

**E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.104.916

Orçamento	1_Analise_Orcamentaria_SDC_4504_17_004.pdf	03/04/2017 11:33:37	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
-----------	--	------------------------	-------------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 07 de Junho de 2017

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira  
(Coordenador)

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.246-903

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3893-4401

**E-mail:** cep.fm@usp.br

## Anexo 3: Parecer consubstanciado do CEP – HIAE



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo sobre a associação entre inflamação e desfechos clínicos nos primeiros dois anos após angioplastia transluminal coronária eletiva com implante de stent em pacientes com doença arterial coronária estável.

**Pesquisador:** Carlos Vicente Serrano Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 67892117.2.3001.0071

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.161.014

#### Apresentação do Projeto:

Este será um estudo unicêntrico de coorte retrospectiva. Para o protocolo iremos utilizar o banco de dados de pacientes do Setor de Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein ao possuírem a indicação de ICP eletiva. Neste banco são incluídos todos os pacientes admitidos para a realização de estudo hemodinâmico por quaisquer que sejam as indicações ou cenários clínicos. Todos os pacientes são questionados brevemente quanto a antecedentes pessoais, tratamentos vigentes, hábitos e vícios. Dados de exames prévios que o paciente possuir são registrados neste momento. Paralelamente à realização do procedimento, a unidade rotineiramente coleta pré e pós procedimento amostras de sangue para análise de CKMB, troponina I ultrasensível, uréia, creatinina, proteína C-reativa e hemograma completo, além de análise pré procedimento de colesterol total, HDL, LDL. As coletas pós procedimento são prescritas em 12, 24 e 48 horas. Todos estes resultados, juntamente com os dados intraprocedimento são registrados no banco de dados em questão. Para a análise de ocorrência de lesão miocárdica

<b>Endereço:</b> Av. Albert Einstein 627 - 2ss		<b>CEP:</b> 05.652-000
<b>Bairro:</b> Morumbi	<b>Município:</b> SAO PAULO	
<b>UF:</b> SP	<b>Telefone:</b> (11)2151-3729	<b>Fax:</b> (11)2151-0273
		<b>E-mail:</b> cep@einstein.br



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT  
EINSTEIN-SP



Continuação do Parecer: 2.161.014

periprocedimento, devido aos testes mais modernos de troponina ultrasensível apresentarem-se frequentemente alterados após ATC, tem se questionado recentemente qual seria o real impacto prognóstico das novas troponinas. Evidências recentes têm sugerido a ausência de correlação forte da alteração da troponina com prognóstico quando não acompanhada da variação da CK-MB, recomendando portanto a monitorização desta para a definição de lesão, motivo pelo qual a utilizaremos para a definição de lesão quando esta apresentar-se elevada acima de 3 vezes o limite superior da normalidade. Após a alta estes pacientes são submetidos a monitorização telefônica onde são recuperados dados de eventos futuros como óbito cardíaco e não cardíaco, reinfarto, necessidade de nova revascularização, trombose de stent. As variáveis qualitativas avaliadas nos pacientes incluídos no estudo serão descritas com uso de frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas serão descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo). Serão avaliadas as relações dos desfechos com os marcadores de interesse com uso de regressões de Cox bivariadas com os respectivos intervalos com 95% de confiança e serão ajustados modelos múltiplos de regressão de Cox para avaliar a influência conjunta das variáveis e marcadores nos desfechos. Serão comparados exames laboratoriais e alguns marcadores de interesse entre os pacientes segundo grupos de escores de cálcio com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney conforme distribuição dos dados das medidas comparadas e verificada associação dos grupos com as variáveis qualitativas com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos para amostras menores. As análises estatísticas serão realizadas com uso do software SPSS for Windows versão 20.0 e os testes serão realizados com nível de significância de 5%.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Determinar a relação entre os novos marcadores hematológicos (VPM, RPL, RNL) e a incidência de eventos clínicos nos dois primeiros anos pós-angioplastia, tendo como hipótese: A inflamação (definida pelos novos marcadores hematológicos VPM, RPL e RNL) periprocedimento, favorece eventos clínicos nos dois primeiros anos após a ATC eletiva.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

**Endereço:** Av. Albert Einstein 627 - 2ss  
**Bairro:** Morumbi **CEP:** 05.652-000  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2151-3729 **Fax:** (11)2151-0273 **E-mail:** cep@einstein.br



**HOSPITAL ISRAELITA ALBERT  
EINSTEIN-SP**



Continuação do Parecer: 2.161.014

Mínimos, como todo estudo envolvendo seres humanos, existe uma possibilidade mesmo que remota de Perda da confidencialidade das informações coletadas.

**Benefícios:** Investigar o valor preditor da inflamação periprocedimento (aferida pelos novos marcadores hematológicos), sobre os eventos clínicos (óbito cardíaco, infarto, necessidade de nova revascularização, trombose de stent) nos dois primeiros anos pós procedimento em pacientes com DAC estável submetidos a ATC podendo permitir identificar quais pacientes estariam sujeitos a maior risco, bem como planejar estratégias de proteção destes

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

É possível que o estudo não resulte em resultado interpretável, por objetivos amplos e teste de associação entre variáveis e desfechos- número de pacientes pequeno.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Solicitação de isenção de TCLE adequada.

**Recomendações:**

É atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP Einstein os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Segundo a Resolução CNS 466/2012 o pesquisador responsável deve prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise, os seguintes documentos foram Aprovados:

1-Projeto de Pesquisa - Versão 1;

**Endereço:** Av. Albert Einstein 627 - 2ss

**Bairro:** Morumbi

**CEP:** 05.652-000

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2151-3729

**Fax:** (11)2151-0273

**E-mail:** cep@einstein.br



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT  
EINSTEIN-SP



Continuação do Parecer: 2.161.014

2-Solicitação de isenção de TCLE.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

DOCUMENTAÇÃO APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REUNIÃO REALIZADA EM 04/07/2017.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_889847.pdf	02/05/2017 16:58:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_Projeto.pdf	19/04/2017 11:17:32	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	cadastro_online_4504_17_004.pdf	19/04/2017 08:15:05	MARINEUZA GOMES RANGEL	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_4504_17_004.pdf	19/04/2017 08:08:34	MARINEUZA GOMES RANGEL	Aceito
Brochura Pesquisa	13_Projeto.pdf	03/04/2017 14:18:48	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	12_PARECER_PCAR_anonimizado_SD C4504_17_004.pdf	03/04/2017 11:41:01	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Orçamento	11_Orçamento.pdf	03/04/2017 11:40:37	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	10_Isencao_TCLE.pdf	03/04/2017 11:40:26	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	9_HC_ONLINE_DR_FERNANDO_RAMOS.pdf	03/04/2017 11:40:14	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	8_Folha_de_RostoProjeto.pdf	03/04/2017 11:39:42	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Cronograma	7_CRONOGRAMA_FERNANDO_RAMOS.pdf	03/04/2017 11:39:11	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	6_CARTA_COMISSAO_POS_GRADUACAO_DR_FERNANDO_RAMOS.pdf	03/04/2017 11:37:14	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4_Anuencia_Hiae.pdf	03/04/2017 11:36:43	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Declaração de Pesquisadores	5_Carta_de_Anuencia_Participantes.pdf	03/04/2017 11:35:29	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Outros	3_AUTORIZACAO_PARA_UTILIZACAO_DE_BANCO_DE_DADOS_DR_FERNANDO_RAMOS_HIAE.pdf	03/04/2017 11:35:02	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito
Declaração de	2_ANEXO_A_DR_FERNANDO_RAMO	03/04/2017	Carlos Vicente	Aceito

**Endereço:** Av. Albert Einstein 627 - 2ss

**Bairro:** Morumbi

**CEP:** 05.652-000

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2151-3729

**Fax:** (11)2151-0273

**E-mail:** cep@einstein.br



Continuação do Parecer: 2.161.014

Instituição e Infraestrutura	pdf	11:34:05	Serrano Jr.	Aceito
Orçamento	1_Analise_Orcamentaria_SDC_4504_17_004.pdf	03/04/2017 11:33:37	Carlos Vicente Serrano Jr.	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 06 de Julho de 2017

---

**Assinado por:**  
**Fabio Pires de Souza Santos**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Albert Einstein 627 - 2ss  
**Bairro:** Morumbi **CEP:** 05.652-000  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2151-3729 **Fax:** (11)2151-0273 **E-mail:** cep@einstein.br

Anexo 4: Autorização para utilização dos dados da área:



São Paulo, 04 de novembro de 2016.

Referente ao projeto de pesquisa intitulado: "ESTUDO SOBRE A ASSOCIAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO E DESFECHOS CLÍNICOS NOS PRIMEIROS DOIS ANOS APÓS ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL CORONÁRIA ELETIVA COM IMPLANTE DE STENT EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA ESTÁVEL"

**DECLARAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS DA ÁREA**

Solicito a autorização para realizar a coleta de dados no Banco de Dados ESTENSA do setor de Cardiologia Intervencionista referente ao estudo acima descrito, respeitando a confidencialidade das informações e utilizando somente para o que está proposto no referido estudo.

Mesmo os estudos não intervencionistas de revisão de dados clínicos de prontuário, podem ter um risco, mesmo que baixo, de quebra de sigilo e privacidade do participante, para isso, será preservado o sigilo do participante com a identificação dos dados por meio de código na pesquisa.

*Fernando R. de Mattos.*

Fernando Ramos de Mattos  
Investigador Principal

De acordo:  
Dr. Rodrigo Gobbo Garcia  
CRM 93948  
Centro de Medicina Intervencionista  
HIAE

*[Handwritten signature of Rodrigo Gobbo Garcia]*  
Rodrigo Gobbo Garcia  
Gerente Médico do Centro de Intervenção

*[Handwritten signature of Marcelo Franken]*  
Marcelo Franken  
Coordenador Médico do Centro de Intervenção

Dr. Marcelo Franken  
Coordenador Médico  
CREMESP: 100.733  
Programa de Cardiologia

## Anexo 5: Termo de anuência dos gestores da área

**TERMO DE ANUÊNCIA DOS GESTORES DE ÁREA**OUTORGADO: **Fernando Ramos de Mattos**

TÍTULO DO PROJETO: **Estudo sobre a associação entre inflamação e desfechos clínicos nos primeiros dois anos após Angioplastia Transluminal Coronária eletiva com implante de stent em pacientes com doença arterial coronária estável**

VIGÊNCIA: **04.2017 a 04.2020**

Nós, abaixo assinados, declaramos ser de nosso conhecimento o teor do projeto acima, cujos participantes têm a nossa anuência em desenvolver as atividades descritas no projeto, pertinentes à nossa área de gestão, em conformidade com as normas do SGPP.

Rodrigo Gobbo Garcia

Gerente Médico

Data: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Assinatura  
Carimbo

Dr. Rodrigo Gobbo Garcia  
CRM 93948  
Centro de Medicina Intervencionista  
HIAE

Marcelo Franken

Coordenador Médico Cardiologia Intervencionista

Data: 02.12.2016

Assinatura  
Carimbo

Dr. Marcelo Franken  
Coordenador Médico  
CREME SP: 100.733  
Programa de Cardiologia

VALOR SOLICITADO (R\$): **sem custo**

(em caso de haver solicitação de verba da SBIBAE, o gestor da área responsável pelo centro de custo deverá obrigatoriamente assinar e carimbar este termo)

## 9 REFERÊNCIAS

1. Zakyntinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol.* 2009;53(3):317–33.
2. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med.* 2000;247:349–58.
3. Liao JK. Beyond lipid lowering: The role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol.* 2002;86:5–18.
4. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation.* 2003;107:1753–63.
5. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med.* 1988;112:1018–31.
6. Gong KW, Zhu GY, Wang LH, Tang CS. Effect of active oxygen species on intimal proliferation in rat aorta after arterial injury. *J Vasc Res.* 1996;33:42–6.
7. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation.* 1991;84:1420–5.
8. Deodhar SD. C-reactive protein: The best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med.* 1989;56:126–30.
9. Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, Date H, Shibata Y, Hikichi Y, et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003;91:287–92.
10. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973–9.
11. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg cohort study, 1984. *Circulation.* 1999;99:237–42.
12. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460–5.
13. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1139–47.
14. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO-IV Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:916–24.
15. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet.* 1997;349(9050):462–6.
16. Goldberg A, Gruberg L, Roguin A, Petcherski S, Rimer D, Markiewicz W, et al. Preprocedural C-reactive protein levels predict myocardial necrosis after successful coronary stenting in patients with stable angina. *Am Heart J.* 2006;151(6):1265–70.

17. Davì G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482–94.
18. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest*. 1969;48:1083–7.
19. Kamath S, Blann AD, Lip GYH. Review Article Platelet activation : assessment and quantification. 2001;1561–71.
20. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):148–56.
21. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, et al. Relative lymphocyte count: A prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2001;142:167–73.
22. Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2017;75(7):666–73.
23. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: A review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(1):55–9.
24. Paiva MSMO, Serrano C V., Nicolau JC, Jalbut BO, Fernandes JL, De Lemos JA, et al. Differences in the inflammatory response between patients with and those without diabetes mellitus after coronary stenting. *J Interv Cardiol*. 2008;21:403–9.
25. Uetani T, Amano T, Ando H, Yokoi K, Arai K, Kato M, et al. The correlation between lipid volume in the target lesion, measured by integrated backscatter intravascular ultrasound, and post-procedural myocardial infarction in patients with elective stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(14):1714–20.
26. Hong YJ, Mintz GS, Kim SW, Lee SY, Okabe T, Pichard AD, et al. Impact of Plaque Composition on Cardiac Troponin Elevation After Percutaneous Coronary Intervention. An Ultrasound Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:458–68.
27. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: Intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation*. 2000;101:604–10.
28. Wang X, Liu X, Ge H, Yang Q, Liu X, Shi D, et al. Positive association of coronary calcium detected by computed tomography coronary angiography with periprocedural myocardial infarction. *PLoS One*. 2013;8(12):8–13.
29. Cowley MJ, Vetrovec GW, DiSciascio G, Lewis SA, Hirsh PD, Wolfgang TC. Coronary angioplasty of multiple vessels: Short-term outcome and long-term results. *Circulation*. 1985;72:1314–20.
30. Mata LA, Bosch X, David PR, Rapold HJ, Corcos T, Bourassa MG. Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1239–44.
31. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi L V. “High-risk” percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1988;61:33g-37g.
32. Meier B, Gruentzig AR, Hollman J, Ischinger T, Bradford JM. Does length or eccentricity of coronary stenoses influence the outcome of transluminal dilatation? *Circulation*. 1983;67:497–9.
33. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD, et al.

- Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *Circulation*. 1988;78(2):486–502.
34. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: Implications for patient selection. *Circulation*. 1990;82(4):1193–202.
  35. Antman EM. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: Results of TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1997;29(7):1474–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00094-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00094-6)
  36. Wallentin L. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet*. 1996;347:561–8.
  37. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: The GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9272):1915–24.
  38. Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J*. 2003;145(2):248–53.
  39. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Bruskina O, Schulz S, Schömig A, et al. Relationship between platelet count and 30-day clinical outcomes after percutaneous coronary interventions. Pooled analysis of four ISAR trials. *Thromb Haemost*. 2007;98:852–7.
  40. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al. A Clinical Trial of Abciximab in Elective Percutaneous Coronary Intervention after Pretreatment with Clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004;350:232–8.
  41. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Dotzer F, et al. A randomized trial comparing phosphorylcholine-coated stenting with balloon angioplasty as well as abciximab with placebo for restenosis reduction in small coronary arteries. *J Intern Med*. 2004;256:388–97.
  42. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, Von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004;110:3627–35.
  43. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2006;295:1531–8.
  44. Akdag S, Akyol A, Asker M, Duz R, Gumrukcuoglu HA. Platelet-to-lymphocyte ratio may predict the severity of calcific aortic stenosis. *Med Sci Monit*. 2015;21:3395–400.
  45. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(December 2016):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep40426>
  46. Friedman GD, Klatsky AL, Siegel AB. The Leukocyte Count as a Predictor of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1974 Jun 6;290(23):1275–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197406062902302>
  47. Distelmaier K, Adlbrecht C, Jakowitsch J, Winkler S, Dunkler D, Gerner C, et

- al. Local complement activation triggers neutrophil recruitment to the site of thrombus formation in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2009;102(3):564–72.
48. Moses C. Prevention and Treatment of Atherosclerosis [Internet]. von Eckardstein A, Binder CJ, editors. *Journal of the American Medical Association*. Cham: Springer International Publishing; 2022. 492–493 p. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 270). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-86076-9>
  49. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* [Internet]. 2011;17(11):1410–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2538>
  50. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res.* 2012;110(6):875–88.
  51. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Apr 21;352(16):1685–95. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra043430>
  52. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, et al. Protective Role of Interleukin-10 in Atherosclerosis. *Circ Res* [Internet]. 1999 Oct 15;85(8). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.85.8.e17>
  53. Kyaw T, Tay C, Krishnamurthi S, Kanellakis P, Agrotis A, Tipping P, et al. B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions. *Circ Res.* 2011;109(8):830–40.
  54. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? Vol. 45, *Journal of the American College of Cardiology*. 2005. p. 1638–43.
  55. Park BJ, Shim JY, Lee HR, Lee JH, Jung DH, Kim HB, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2011;412(11–12):925–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.01.021>
  56. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 21;377(12):1119–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1707914>
  57. Bressi E, Mangiacapra F, Ricottini E, Cavallari I, Colaiori I, Di Gioia G, et al. Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio on 5-Year Clinical Outcomes of Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018;11(6):517–23.